



Genetisk bestemte forskelle i antioxidant enzymaktivitet er ikke associeret med risiko for brystkræft

Kopp, Tine Iskov; Vogel, Ulla ; Dragsted, Lars Ove; Tjønneland, Anne; Ravn-Haren, Gitte

Published in:
Miljø og Sundhed

Publication date:
2017

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Kopp, T. I., Vogel, U., Dragsted, L. O., Tjønneland, A., & Ravn-Haren, G. (2017). Genetisk bestemte forskelle i antioxidant enzymaktivitet er ikke associeret med risiko for brystkræft. *Miljø og Sundhed*, 23(1), 19-25.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 23. årgang, nr. 1, maj. 2017

Læs om

[Eksemets epidemiologi](#)

[Luftforurening i Kina](#)

[Forebyggelse af landmænds udsættelse for støv](#)

[Antioxidant enzymaktivitet og brystkræft](#)

[Abstracts fra temadag om miljø og hjernen](#)

Se også

[Kalender 2017](#)

Indhold

Eksemets epidemiologi- genetisk prædisposition og personlige konsekvenser... 3

Luftforureningsflygtninge og grøn omstilling i Kina..... 7

En simpel indsats gav mindre støv i luften hos landmænd 10

Genetisk bestemte forskelle i antioxidant enzymaktivitet er ikke associeret med risiko for brystkræft..... 19

Abstracts fra temadag om miljø og hjernen..... 26

Set på internettet..... 34

Kalender 2017 36

Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratorer, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

Ulla Vogel (ansv)
Tina Kold Jensen
Hilde Balling

23. årgang, nr. 1, maj 2017.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1701-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1701.pdf>

Ny viden om miljø og sundhed

'Miljø og Sundhed' har fokus på, hvordan miljøfaktorer – gamle som nye – stadig påvirker vores helbred.

Det er velkendt, at indånding af støv og partikler er forbundet med øget sygelighed og dødelighed. De senere års forskning har endda vist, at indånding af partikler måske er farligere end vi hidtil har antaget. Luftforureningen i store kinesiske byer er et skræmmende eksempel på, hvor meget luftforureningen kan øges i storbyer, hvis man ikke aktivt arbejder på at begrænse alle emissioner. Læs artiklen om luftforurening og grøn omstilling i kinesiske byer. Den gode nyhed er, at emissioner og støv i luften nogle gange kan begrænses relativt nemt. Som f. eks. i artiklen om landmænd og organisk støv, hvor en relativt simpel intervention viste sig at have stor effekt på mængden af støv i luften i danske landbrug.

Kemiske påvirkninger spiller en stor rolle for udvikling af hudeksem, som det fremgik af et nyligt temamøde om hudallergi arrangeret af Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed. Nu er det også vist, at hudeksem har en stor arvelig komponent. Læs oversigtsartiklen om eksem skrevet af Nina Glasser Heede, Videncenter for Allergi, Hud- og Allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital.

I en anden af bladets artikler undersøges en gammel hypotese om antioxidant og brystkræft. Man har ment, at et højt niveau af antioxidant og et højt niveau af antioxidant enzymer beskytter mod brystkræft. I artiklen undersøges effekten af genetisk variation i antioxidantforsvaret og risiko for brystkræft. Man har undersøgt funktionelle genetiske variationer, dvs. ændringer i arvematerialet, som forårsager ændringer i kroppens antioxidant forsvar. Undersøgelserne er lavet på den store prospektive befolkningsundersøgelse, Kost, kræft og helbred.

God læselyst

Ulla Vogel

Eksemets epidemiologi - genetisk prædisposition og personlige konsekvenser

Af Nina Glasser Heede, Videncenter for Allergi, Hud- og Allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital.

Mange danskere vil i løbet af deres liv opleve at have eksem. Eksem er en betegnelse for flere hudlidelser og omfatter blandt andet atopisk eksem, også kaldet børneeksem, og kontakteksem. Et eksem kan også klassificeres efter hvor på kroppen det findes, som for eksempel håndeksem eller fodeksem. Arveligheden af eksem, og samspillet med hudbarrieren, har længe været diskuteret. I 2006 blev vores viden om eksem og hudbarrieren revolutioneret ved opdagelsen af filaggrin gen-mutationen (1). Omkring 8 % af den danske befolkning er arveligt disponeret for atopisk eksem, fordi de har mutationer i det gen, som koder for proteinet filaggrin. Det har hidtil været ukendt, om personer med filaggrin gen-mutationer har et særligt eksemmønster, og hvorvidt disse personer oplever større personlige konsekvenser af eksem, sammenlignet med personer, der ikke har en filaggrin gen-mutation.

Hudbarrieren er kroppens første forsvar mod patogener og andre påvirkninger fra omgivelserne. Hudbarrieren består af flere forskellige celler, der hele tiden fornyes. Derudover opretholder hudbarrieren også vandbalancen og pH-værdien i huden. I hudens yderste lag, der kaldes epidermis, findes filaggrin-proteinet som er vigtig for hudens evne til at binde vand og fugt. Filaggrin-proteinet nedbrydes til aminosyrer, der fungerer som hudens egne fugtgivere (2). Vi har alle ét par af det gen, der styrer dannelsen af filaggrin-proteinet.

Hvis man har en mutation i det ene gen, der koder for filaggrin-proteinet, vil man have en nedsat mængde af filaggrin (heterozygot bærer). Hvis man har en mutation i begge

gener, vil man helt mangle filaggrin-proteinet (homozygot bærer). Omkring 8 % af den danske befolkning har mindst én filaggrin-genmutation (3). Langt de fleste (94 %) af dem, der har mutationer, vil kun have én gen-mutation. Hvis man har én filaggrin gen-mutation, og dermed en nedsat filaggrin-mængde, kan det gøre huden mere tør og kløende.

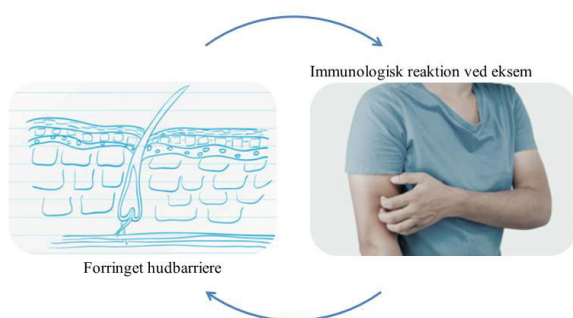
Filaggrin gen-mutationerne har yderligere vist sig at være den stærkeste genetiske risikofaktor for at udvikle atopisk eksem med en odds ratio på mellem 3,1–4,8 (1,4,5). Risikoen for eksem er højest hvis man mangler filaggrin-proteinet helt. Hvis man har en filaggrin gen-mutation og samtidigt har haft atopisk eksem, er risikoen for at udvikle håndeksem senere i livet også øget (6).

Det er endnu uvist, om personer med filaggrin gen-mutationer har et særligt eksemmønster.

Både atopisk eksem og håndeksem er hyppige hudsygdomme og henholdsvis 2-15 % og 10 % vil opleve symptomer i løbet af et år (7,8). Derfor forskes der meget i samspillet mellem eksem og filaggrin gen-mutationer.

Forskningen har dog vist, at dette samspil ikke er ligetil. For det første vil omkring halvdelen af de personer, der er heterozygote bærere af en filaggrin gen-mutation, ikke udvikle eksem (9). For det andet har studier vist, at kroppen selv kan nedregulere filaggrin-proteinet hos personer med atopisk eksem, selv om de ikke har mutationen (10,11).

Derfor kan ændringer i hudbarrieren, i form af filaggrinmangel, også opstå indefra som illustreret i figur 1.



Figur 1. Genetisk filaggrinmangel kan medføre en forringet hudbarriere, der øger risikoen for eksem. Omvendt kan en eksemreaktion forårsage en immunologisk nedregulering af filaggrin-proteinet.

Både atopisk eksem og håndeksem kan have store personlige og samfundsmæssige konsekvenser, og begge sygdomme er associeret med reduceret livskvalitet (12). Derudover oplever personer, særligt med håndeksem, ofte erhvervsmæssige konsekvenser, der i de værste tilfælde kan medføre sygefravær, jobskifte, revalidering og/eller førtidspension (13,14). Det har hidtil været uvist, hvorvidt personer med mutationer i filaggrin-genet, der ofte oplever svært og vedvarende eksem, også oplever større personlige konsekvenser sammenlignet med personer uden filaggrin gen-mutationer.

Formål

Det overordnede formål med ph.d.-studiet var at undersøge forekomsten af eksem blandt voksne danskere, både blandt befolkningen og patienter og se på spillet mellem genetisk disponering og personlige konsekvenser. Mere detaljeret undersøgte vi eksem-mønstre og faktorer associeret med håndeksem i den generelle befolkning samt sygdomsrelateret livskvalitet og socioøkonomiske konsekvenser hos personer med eksem, med særligt fokus på filaggrin gen-mutationer.

Metode

Projektet var et epidemiologisk studie, der benyttede selvrapporterede data fra to voksne populationer. Den første population bestod af 3.471 tilfældigt udvalgte deltagere fra den danske befolkning, mens den anden population

bestod af 520 patienter med atopisk eksem og/eller håndeksem. Alle deltagere blev testet for tre af de mest hyppige filaggrin gen-mutationer i Nordeuropa: R501X, 2282del4, og R2447X (15). Derudover benyttede projektet registerdata fra Danmarks Statistik, der råder over flere registre med blandt andet socioøkonomiske variable som jobstatus, løn og uddannelse, og det er muligt at koble disse data på begge populationer. Når en kobling til Danmarks Statistik foretages, er alle data anonymiserede, og det er derfor ikke muligt at identificere enkeltpersoner.

Resultater

Den samlede livstidsprævalens for uspecifiseret eksem i den danske befolkning var 37,8 %. Derudover fandt vi, at filaggrin gen-mutationer disponerede særligt til eksem på hænder og fødder, men kun hos personer med tidligere atopisk eksem.

I vores analyser omkring faktorer associeret med håndeksem fandt vi, at tidligere atopisk eksem var associeret med både nyudviklede og persisterende tilfælde af håndeksem hos voksne, hvilket betyder, at atopisk eksem skal betragtes som en livslang risikofaktor for håndeksem.

Derimod var filaggrin gen-mutationer kun associeret med persisterende håndeksem hos personer med tidligere atopisk eksem og var ikke associeret med nyudviklede tilfælde af håndeksem i voksenlivet, hvilket indikerer, at filaggrin gen-mutationerne udspiller deres rolle tidligt i livet.

I forhold til sygdomsrelateret livskvalitet rapporterede patienter med atopisk eksem (\pm håndeksem) og filaggrin gen-mutationer en reduceret livskvalitet sammenlignet med patienter uden filaggrin gen-mutationer, hvilket indikerer, at denne undergruppe af patienter særligt oplever udfordringer i deres dagligdag.

Vi estimerede sygdomsrelateret livskvalitet ud fra Dermatologi Livskvalitetsindekset (16).

Her rapporterede 19,7 % af patienterne med både atopisk eksem og en filaggrin gen-mutation, at deres eksem havde en 'stor eller ekstremt stor' indflydelse på deres dagligdag. Denne andel var halveret (9,6%) blandt patienterne med atopisk eksem, der ikke havde en filaggrin gen-mutation.

At patienter med filaggrin gen-mutationer dermed oplever større personlige konsekvenser af deres eksem stemmer overens med, at disse patienter ofte oplever svær og persisterende sygdom.

Vores analyser viste også, at selvrapporteret håndeksem var associeret med førtidspension i den generelle befolkning, særligt blandt personer med atopisk eksem og filaggrin gen-mutationer. Den primære diagnose for at have fået tildelt førtidspension var ukendt i vores registeranalyse, men resultatet øger behovet for nye analyser, der undersøger de potentielle erhvervsmæssige konsekvenser blandt personer med eksem og filaggrin gen-mutation.

Slutteligt fandt vi, at blandt de personer, der rapporterede håndeksem, og som både havde haft atopisk eksem og havde en filaggrin gen-mutation, fik over halvdelen de første symptomer på håndeksem inden de fyldte 18 år. Hvis ikke man havde haft atopisk eksem, ville under 20 % udvikle symptomer på håndeksem inden voksenalderen - uanset om man havde en filaggrin gen-mutation eller ej. Man skal derfor tidligt være opmærksom på hudsymptomer, hudpleje og erhvervsvalg, særligt hvis man har haft atopisk eksem.

Blandt deltagere uden tidligere atopisk eksem fandt vi ikke nogen effekt af at have en filaggrin gen-mutation. Derimod oplevede deltagere, der både har haft atopisk eksem og har en filaggrin-genmutation, generelt de største konsekvenser af deres eksem.

Konklusion

Alt i alt indikerer vores undersøgelser, at personer med filaggrin gen-mutationer og tidligere atopisk eksem er en særlig undergruppe,

som adskiller sig på flere parametre; biologisk i form af øget hyppighed af eksem på hænder og fødder og psykisk i form af reduceret hudspecifik livskvalitet. Disse fund peger mod, at filaggrin gen-mutationer disponerer til øget sværhedsgrad af eksem blandt personer med tidligere atopisk eksem og øger behovet for tidlig information omkring hudsymptomer og forebyggelse.

Forfatteren ønsker at takke sine ph.d.-vejledere Professor Jeanne Duus Johansen, Forskningslektor Jacob P. Thyssen, Professor Allan Linneberg og Seniorforsker Betina H. Thuesen.

Projektet var et samarbejde mellem Videncenter for Allergi, Hud- og Allergiforhold, Herlev-Gentofte Hospital og Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Rigshospitalet, Glostrup.

Filaggrin gen-mutationsanalyserne blev udført på Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital.

Finansiering: Projektet blev finansieret af LEO Fondet.

Hvis du vil vide mere:

Ph.d.-afhandlingen er baseret på fire manuskripter og kan downloades på vores hjemmeside: www.videncenterforallergi.dk under punktet forskning/publikationer/phdafhandlinger.

Yderligere information:

Nina Glasser Heede:

nina.glasser.heede@regionh.dk

Referencer

1. Palmer CN et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006;38:441-6.
2. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. Dermatol Ther 2004;17 Suppl 1:43-8.

-
3. Thyssen JP et al. The association between null mutations in the filaggrin gene and contact sensitization to nickel and other chemicals in the general population. *Br J Dermatol* 2010; 162:1278-85.
 4. Rodriguez E et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1361-70.
 5. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339: b2433.
 6. Thyssen JP et al. Filaggrin null mutations increase the risk and persistence of hand eczema in subjects with atopic dermatitis: results from a general population study. *Br J Dermatol* 2010;163:115-20.
 7. Herd RM et al. Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian Atopic Dermatitis study. *Br J Dermatol* 1996;135:18-9.
 8. Thyssen JP et al. The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 2010;62:75-87
 9. Henderson J, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:872-7.
 10. Howell MD et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150-5.
 11. Kim BE et al. TNF-alpha downregulates filaggrin and loricrin through c-Jun N-terminal kinase: role for TNF-alpha antagonists to improve skin barrier. *J Invest Dermatol* 2011;131:1272-9.
 12. Maksimovic N et al. Health-related quality of life in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2012;39:42-7.
 13. Meding B et al. Fifteen-year follow-up of hand eczema: persistence and consequences. *Br J Dermatol* 2005;152:975-80.
 14. Adisesh A et al. Prognosis and work absence due to occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2002;46:273-9.
 15. Irvine AD et al. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27.
 16. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.

Luftforureningsflygtninge og grøn omstilling i Kina¹

Af Ole Hertel, Steen Solvang Jensen, og Jørgen Brandt, Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet

Mange millioner kinesere har været udsat for ekstrem luftforurening. Den udvikling har betydet, at kineserne nu er midt i en grøn omstillingsproces, og der er allerede implementeret en række vigtige miljøtiltag.

I slutningen af 2016 opstod et nyt begreb i Kina – luftforureningsflygtninge (begrebet blev behandlet i en artikel i the Guardian²).

Baggrunden for dette begreb er, at man i øjeblikket ser en betydelig folkevandring væk fra de meste forurenede områder i primært det nordlige Kina og i retning mod de centrale og mere sydlige dele af landet. Den aktuelle folkevandring blev udløst af en voldsom luftforureningsepisode i december 2016, som opstod efter en periode med meget svage vinde i den industrialiserede nordlige del af landet. Ifølge Green Peace har episoden betydet, at ikke mindre end 460 millioner kinesere har været udsat for ekstreme luftforureningsniveauer. Folkevandringen er samtidig et udtryk for en stigende bevidsthed i befolkningen om de negative helbredseffekter, som er associeret med udsættelse for sådanne stærkt forhøjede forureningsniveauer. Denne bevidsthed i befolkningen har efter alt at dømme medvirket til at lægge et stort pres på de kinesiske myndigheder i forhold til at gennemføre tiltag til reduktion af lokale udledninger i storbyerne.

Miljøtiltag i Beijing

I de seneste år har myndighederne i bl.a. Beijing lanceret en række tiltag til at begrænse den lokale luftforurening i byen. I Beijing må

lastbiler lastet med fx varer og byggematerialer således kun køre ind i byen i løbet af natten mellem kl 21 og 06, hvor hovedparten af øvrige kilder til luftforurening er mere begrænsede. Det sidste gælder fx industrien, men også den øvrige vejtrafik. Tiltaget er dog først og fremmest motiveret i at reducere trængsel i gaderne. Myndighederne har fuldstændig forbudt brug af dieseldrivelser i selve Beijing, og man har ligeledes stillet krav om, at nye knallerter i byen skal være eldrevne. Endvidere har man lavet et overordnet loft for antallet af køretøjer i Beijing. Man begrænser købet af nye biler ved at retten til at anskaffe ny bil udloddes af myndighederne. Uden en sådan tilladelse fra myndighederne kan man ikke købe en ny bil i Beijing, og dette tiltag har begrænset men dog ikke stoppet tilvæksten i antallet af biler i byen. Myndighederne har også flyttet store dele af den forurenende industri ud af byen.

Ekstreme luftforureningsepisoder

Ekstreme luftforureningsepisoder har været hyppige i Kina i de senere år, hvor også det generelle luftforureningsniveau er blevet rapporteret som værende ganske voldsomt. Ifølge en artikel i Lancet i 2016 toppede forureningsniveauerne i det nordlige Kina i årene 2011-14, hvor man målte årsmiddelværdier af fine partikler (PM_{2.5}, dvs. massen af partikler i luften med diameter under 2,5 µm) på over 690 µg/m³. Dette niveau blev målt efter at man havde set stigninger i luftforurening siden 1990. Til sammenligning var årsmiddelværdien af PM_{2.5} på 13 µg/m³ i bybaggrund i København i 2013, og 17 µg/m³ på en trafikeret gade som H.C. Andersens Boulevard (ligeledes i København) (1).

¹ Artiklen er tidligere bragt i Dansk Kemi nr. 4, april 2017.

² <https://www.theguardian.com/world/2016/dec/21/smog-refugees-flee-chinese-cities-as-airpocalypse-blights-half-a-billion>



Fotos fra Beijing i 2006. Det øverste viser en situation med klar himmel, og det nederste en situation, hvor luftforureningen er stigende som følge af svage vinde. Fotos: Jørgen Brandt.

Samtidig ændrede demografien sig i Kina i samme periode, hvilket fremgår af det faktum, at andelen af den kinesiske befolkning, som bor i byområder, steg fra godt 25 % i 1990 til godt over 50 % i 2015. Den stigende bybefolkning betyder samtidig, at en stigende andel af befolkningen er udsat for forhøjede luftforureningsniveauer i byerne, hvor ikke mindst biltransporten har været stejlt stigende. Hvor brugen af cykler tidligere var et kinesisk vartegn, så er cyklisme i dag kraftigt på retur. I Beijing faldt cyklismens andel af den samlede transport fra godt 60 % i 1986 til godt 20 % i 2008 (2). Ifølge de officielle opgørelser er udledningerne af luftforurening fortsat med at stige også efter 2015, mens de målte luftforureningsniveauer er aftaget en anelse over de seneste par år.

Effektive tiltag

Tiltagene i Beijing og andre såkaldte ”Mega Cities” (Mega Cities anvendes som betegnelse for byer med mere end 10 millioner indbyggere) har især en effekt på luftforureningen helt lokalt. Den mere langsigtede reaktion fra de kinesiske myndigheder kommer imidlertid også nu i form af en massiv grøn omstilling af det kinesiske samfund; en omstilling som blev lanceret i 2013.

Den kinesiske regering vil ifølge landets energistyrelse (NEA) investere omkring 500 milliarder kroner om året i vedvarende energi i perioden frem til 2020. Den grønne omstilling går da også rigtigt stærkt, og allerede i 2015 kunne effekten fx ses ved, at kineserne nu er verdens største producent af vindenergi. Ifølge International Energy Agency stod Kina i 2015 for ca. 40% af forøgelsen af vedvarende energi på verdensplan og halvdelen af forøgelsen af vindenergi¹

Yderligere information:

Ole Hertel

oh@envs.au.dk

Referencer

1. Ellermann Thomas, Nygaard Jesper, Nøjgaard Jacob Klenø, Nordstrøm Claus, Brandt Jørgen, Christensen Jesper Heile, Ketzell Matthias, Massling Andreas, Jensen Steen Solvang. *The Danish Air Quality Monitoring Programme. Annual Summary for 2015*. Aarhus university. DCE-Nationalt Center for Miljø og Energi, Aarhus Universitet, 2016. 65 s. (Videnskabelig rapport fra DCE - Nationalt Center for Miljø og Energi; Nr. 201).
2. Jiang Y, Li Z. *Practises and Policies of Green Urban Transport in China*. JOURNEYS, May 2010, pp 26-35. ²

¹ <http://www.iea.org/policiesandmeasures/renewableenergy/?country=China>

² <http://docplayer.net/13807730-Practices-and-policies-of-green-urban-transport-in-china.html>

En simpel indsats gav mindre støv i luften hos landmænd

Af Ioannis Basinas^{1,2}, Torben Sigsgaard¹, Jakob Hjort Bønløkke^{1,3,2}, Nils Testrup Andersen¹, Øyvind Omland^{3,4}, Hans Kromhout⁵ og Vivi Schläinssen^{1,6}

Resume

Landmænd udsættes fortsat for høje niveauer af organisk støv i luften, når de arbejder med svin og med køer. I dette interventionsstudie udførte vi både sommer og vinter personbårne målinger på landmænd fra 54 svinelandbrug og 26 landbrug med malkekvæg. Landbrugene blev derefter tilfældigt inddelt i interventionsbrug og kontrolbrug. Ejere af interventionsbrugene fik tilsendt et brev med posten med information om koncentrationsniveauer på deres landbrug i forhold til den gældende grænseværdi for organisk støv i luften. Brevet indeholdt også generelle råd til støvreducerende tiltag. På interventionsbrugene var støvkonzentrationen i gennemsnit 23 procent lavere end på kontrolbrugene, med samme tendens for svine- og kvæglandbrug - også selvom informationen fra brevene ikke var nået ud til medarbejderne på alle interventionsbrug. Den præcise årsag til effekten af interventionen er ikke klar, men kunne skyldes ændringer i adfærd og arbejdspraksis blandt landmænd på interventionsbrugene.

Introduktion

Arbejde i dyrestalde medfører eksponering for en række luftbårne eksponeringer, herunder organisk støv (1,2), se boks 1.

Boks 1. Hvad er organisk støv

Organisk støv består af materiale fra planter, træer, dyr, bakterier og svampe - herunder allergener, endotoxin og glukaner.

En nylig oversigtsartikel rapporterede om eksponeringsniveauer mellem 1 og 11 mg/m³ for inhalerbart organisk støv uden noget klart fald i niveauerne de sidste 30 år, og mange studier fandt niveauer væsentligt over den danske grænseværdi på 3 mg/m³ totalstøv (3), herunder et dansk studie (2). Eksponeringer af den størrelsesorden anses for at øge risikoen for accelereret fald i lungefunktion, kronisk obstruktiv lungesygdom, astma, allergisk alveolitis og kronisk bronkitis (4-8). Behovet for at sænke støvniveauet i dyrestalde er åbenlyst, men det er komplekst på grund af arbejdets dynamiske karakter med dyr i bevægelse, tæt kontakt med dyrene ved en række arbejdsopgaver samt behov for fodring, udmugning og generel rengøring. Deskriptive studier har fokuseret på udformning af staldanlæg, ventilation, arbejdets udførelse, uddannelse og ikke mindst brug af åndedrætsværn (8,3). Enkelte mindre interventionsstudier har fokuseret på uddannelse og brug af åndedrætsværn (9-13), men få har evalueret andre interventioner, og næsten ingen af dem har brugt støvmålinger til at evaluere effekten (14,15).

Formålet med dette studie var at evaluere en simpel og billig metode til at reducere land-

¹ Institut for Folkesundhed, sektion for Miljø, Arbejde og Sundhed, Dansk Ramazzini Center, Aarhus Universitet.

² Institute of Occupational Medicine, Edinburgh

³ Arbejdsmedicinsk Klinik, Dansk Ramazzini Center, Aalborg Universitets Hospital.

⁴ Institut for Sundhedsvidenskab og Teknologi, Aalborg Universitet, Danmark.

⁵ Division of Environmental Epidemiology, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht University, Holland.

⁶ Det Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø, København.



Fotos: Ioannis Basinas.

mænds eksponering for organisk støv ved at give feedback på målinger fra hvert enkelt landbrug sammen med generelle råd om støvsanerende foranstaltninger. Vi gennemførte derfor et randomiseret interventionsstudie på 362 landmænd fra 54 svinelandbrug og 26 kvæglandbrug.

Materiale og metode

Udvælgelse af landbrug

Det aktuelle studie var en del af det Danske SUS (Sund Stald) studie, en kohorte etableret blandt danske landbrugselever i 1991 (16). Ved 15 års follow-up havde vi information om job på 1.239 personer, og af dem var 403 (34 %) fuldtidslandmænd (mindst 37 timer/ugen). 33 kvægbrug og 75 svinebrug blev tilfældigt udtrukket til målinger, hvoraf 12 ikke ønskede at deltage og 16 blev ekskluderet, de fleste pga. manglende kontakt eller sygdom. I alt 54 svinebrug og 26 kvægbrug blev derfor inkluderet i studiet.

Målestrategi

Vi lavede målinger på hvert landbrug både om sommeren og om vinteren. Ved hvert besøg inviterede vi alle landmænd, der var på arbejde den dag til at deltage, og mere end 90 % sagde ja tak. Alle deltagere fik ved hvert besøg foretaget en inhalerbar støvmåling over hele arbejdsdagen. Vi brugte koniske inhalerbare (CIS) samplere med et flow på 3,5 l/min monteret med glasfiberfiltre. Detektionsgrænsen blev ud fra standarddeviationen på blindfiltre bestemt til 0,0074 mg/filter. Oplysninger om deltagernes alder, uddannelse, jobhistorie og rygevaner blev indsamlet via spørgeskema. Sideløbende med målingerne udfyldte deltagere en måledagbog med 30 minutters intervaller med oplysninger om hvilke arbejdsopgaver, de udførte, og om de brugte åndedrætsværn. Projektmedarbejderne vurderede hver enkelt gård ud fra et struktureret skema, herunder karakteristika ved bygninger (ventilation, størrelse, funktion, type gulv m.m.) samt karakteristika ved produktionen (type foder, type strøelse, procedure for udmugning m.m.).

Randomisering og intervention

Svine- og kvægbrug blev tilfældigt udtrukket til enten intervention- eller kontrolbrug. For interventionsbrugene fik ejerne tilsendt et informationsbrev kort tid efter 1. besøg. Brevet indeholdt oplysninger om støvmålingerne udført på landbruget sammen med oplysninger om den arbejdsopgave, som den enkelte deltager udførte under målingen. Til sammenligning oplyste vi den gældende danske grænseværdi for organisk støv, 3 mg/mg³ totalstøv svarende til ca. 4.5 mg/mg³ inhalerbart støv. Endelig indeholdt brevet generelle råd til støvsanerende foranstaltninger baseret på tidligere eksponeringsstudier (17-19), se boks 2.

Boks 2. Råd til landmænd i interventionsbrev

- Spul eller støvsug i stedet for at feje
- Brug lukkede fodersystemer
- Snit halm på marken i stedet for i laden
- Tilsæt fedtstof til foderet
- Fjern støv regelmæssigt fra gulve, vindueskarme, hylder og vægge,
- Brug åndedrætsværn til særligt støvende opgaver.

Ved det andet besøg blev deltagerne spurgt, om de havde set eller hørt om indholdet i interventionsbrevet. Den information blev brugt til at kategorisere deltagere på interventionsbrug som henholdsvis informerede eller ikke informerede.

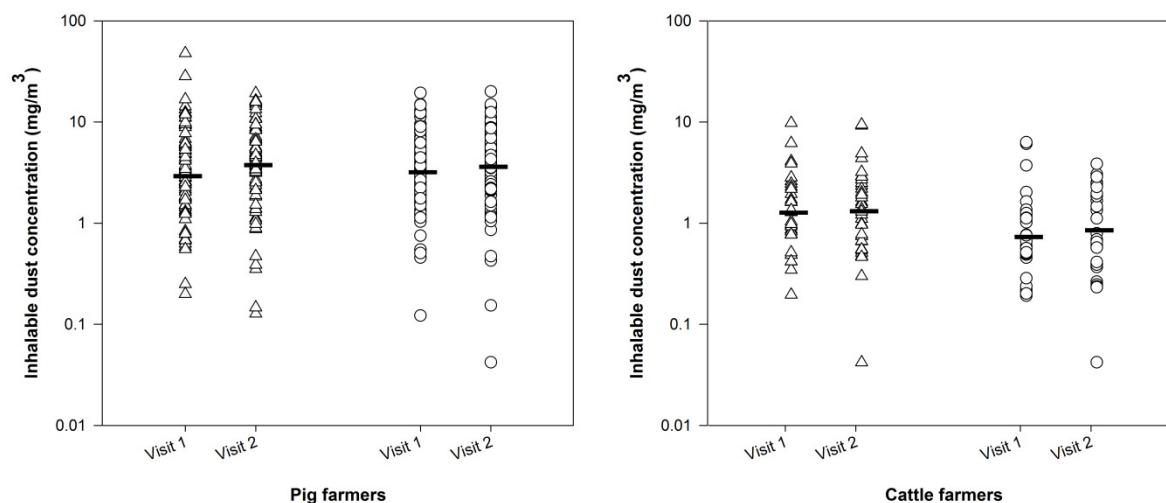
Statistiske analyser

Da støvmålingerne var log normal fordelt, blev de logaritmeret og udtrykt som geometrisk middelværdi (GM) og geometrisk standard deviation (GSD).

Forskelle i støvniveau mellem interventions- og kontrolbrug blev analyseret med lineær mixed effekt modeller i statistikprogrammet SAS, version 9.3 ved at bruge kommandoen PROC MIXED. Vi opbyggede en hierarkisk model med landbrug og person som random effekt og interventionsstatus som fixed effekt sammen med sæson og type arbejdsopgaver. Vores primære analyse var med landbrug som analyseenhed (intention to treat analyser), men

Tabel 1. Karakteristika for landbrug og landmænd opdelt på interventions- og kontrolbrug for henholdsvis svine- og kvægbrug.

	Kontrol brug (n=40)		Interventionsbrug (n=40)	
	Svin (n=27)	Kvæg (n=13)	Svin (n=27)	Kvæg (n=13)
<i>Landbrug</i>				
Fuldtidsansatte pr. brug, median (range)	4 (1-9)	3 (1-9)	3 (1-21)	3 (1-7)
Antal svin, median (range)	5105 (1760-18516)		5954 (1400-20686)	
Antal kvæg, median (range)	295 (233-890)		305 (82-720)	
<i>Landmænd</i>				
Antal landmænd, n	108	41	127	36
Intervention, informationsstatus, n (%)				
Informeret	0 (0)	0 (0)	67 (53)	17 (47)
Ikke informeret	108 (100)	41 (100)	60 (47)	19 (53)
Køn, n (%) mænd	86 (80)	32 (78)	108 (85)	28 (78)
Antal år i landbrug, median (range)	6 (0-36)	8 (0-46)	7 (0-50)	12 (0-32)
Antal år på nuværende landbrug, median (range)	2 (0-28)	2 (0-12)	1 (0-23)	1 (0-32)
Alder, median (range)	29 (16-57)	25 (17-61)	30 (17-65)	31 (17-53)
Nationalitet, n (%)				
Dansk	82 (76)	31 (76)	82 (65)	29 (81)
Anden nationalitet	26 (24)	10 (24)	45 (35)	7 (20)
Brug af åndedrætsværn	22 (20)	2 (5)	19 (15)	3 (8)
<i>Målinger og arbejdsopgaver</i>				
Total antal personbårne målinger af inhalerbart støv, n	169	66	193	58
Arbejdsopgaver, n (%)				
Flytte og læsse dyr	86 (51)	15 (23)	115 (60)	16 (28)
Forberede foding	51 (30)	32 (49)	56 (29)	30 (52)
Fodring	95 (56)	43 (65)	118 (61)	37 (64)
Håndtering af strøelse	56 (33)	36 (55)	57 (30)	33 (57)
Vask af stalde og inventar	29 (17)	18 (27)	46 (24)	11 (19)



Figur 1. Støvniveau målt med personbårne målinger før (visit 1) og efter (visit 2) intervention for svinelandbrug og kvæglandbrug. Interventionslandmænd cirkler, kontrollandmænd trekanter. De vandrette linjer er geometriske middelværdier.

Tabel 2. Relativ effekt af intervention på koncentrationen af inhalerbart støv analyseret i mixed effekt modeller med landbrug som analyseenhed. Analyser baseret på 486 personbårne målinger fra 312 landmænd og 80 landbrug.

Interventions-status	Model A ¹		Model B ²	
	exp(b)	95 % CI	exp(b)	95 % CI
Hele populationen				
Intervention	0,79	0,63-1,00	0,77	0,61-0,96
Kontrol	Ref		Ref	
Svine landbrug				
Intervention	0,79	0,62-1,03	0,73	0,58-0,93
Kontrol	Ref		Ref	
Kvæg landbrug				
Intervention	0,78	0,51-1,20	0,69	0,43-1,11
Kontrol	Ref		Ref	

¹ Justeret for sæson (sommer vs. vinter).

² Justeret for sæson og arbejdsopgaver

Tabel 3. Relativ effekt af intervention på koncentrationen af inhalerbart støv analyseret i mixed effekt modeller med person som analyseenhed. Analyser baseret på 486 personbårne målinger fra 312 landmænd og 80 landbrug.

Interventions-status	Model A ¹		Model B ²	
	exp(b)	95 % CI	exp(b)	95 % CI
Hele populationen				
Intervention informeret	0,76	0,59-0,99	0,75	0,58-0,97
Intervention ikke informeret	0,87	0,61-1,24	0,81	0,58-1,13
Kontrol	Ref		Ref	
Svinelandbrug				
Intervention informeret	0,79	0,59-1,07	0,75	0,58-0,97
Intervention ikke informeret	0,79	0,54-1,18	0,70	0,50-1,00
Kontrol	Ref		Ref	
Kvæglandbrug				
Intervention informeret	0,59	0,36-0,97	0,52	0,30-0,88
Intervention ikke informeret	1,39	0,73-2,66	1,21	0,62-2,35
Kontrol	Ref		Ref	

¹ Justeret for sæson (sommer vs. vinter).

² Justeret for sæson og arbejdsopgaver

vi udførte også analyser med person som analyseenhed.

Resultater

I alt 312 landmænd deltog i studiet, 163 på interventionsbrug og 149 på kontrolbrug. Der var ingen statistisk signifikant forskel på karakteristika mellem de 2 grupper, tabel 1.

Arbejdsopgaverne var også ens i de 2 grupper. Det var kun ca. halvdelen af deltagerne på interventionsbrug, som rent faktisk blev informeret. Støvkonzentrationerne varierede mellem første og andet besøg for deltagere fra både interventions- og kontrolbrug, og både for svine- og kvægbrug, figur 1.

Den aritmetriske middelværdi (standard deviation) var 3,8 (3,4) mg/m³ for interventionsbrug og 4,3 (5,0) mg/m³ for kontrolbrug. Ved første besøg var der ingen forskel mellem interventions- og kontrolbrug for svinebrug, mens støvniveauet for kvægbrug var højere på kontrolbrug end i interventionsbrug. Generelt steg støvniveauet mellem første og andet besøg,

sandsynligvis på grund af en sæsonændring i arbejdsopgaver mellem første og andet besøg.

Tabel 2 beskriver effekten af intervention på koncentrationen af inhalerbart støv med landbrug som analyseenhed med og uden justering for arbejdsopgaver.

Efter justering for sæson fandt vi en 21 % lavere støvkonzentration på interventionsbrug sammenlignet med kontrolbrug, med nogenlunde samme effekt på svinebrug og kvægbrug. Justering for arbejdsopgaver øgede interventionseffekten til 23 %.

Vi gentog analyserne med person som analyseenhed, tabel 3, og de understøttede generelt resultaterne i tabel 2.

Der var en klar beskyttende effekt af interventionen blandt de informerede landmænd, både dem der arbejdede på svine- og kvægbrug. Ikke informerede kvæglandmænd havde ingen effekt af interventionen, hvorimod ikke informerede svinelandmænd i interventionsgruppen

havde en effekt i samme størrelsesorden som de informerede svinelandmænd.

Andelen af landmænd, der brugte åndedrætsværn, var den samme på interventions- og kontrolbrug, både ved første og andet besøg.

Diskussion

Dette studie peger på, at det blandt landmænd, der arbejder med svin eller kvæg, er muligt at sænke den individuelle eksponering for organisk støv med 20-30 % ved at informere ejeren af landbruget om støvniveauet på hans landbrug i forhold til gældende grænseværdi, sammen med generelle råd til støvreducerende tiltag. Effekten af interventionen var den samme på svine- og kvægbrug. Den eneste markante forskel var, at interventionseffekten var til stede på svinebrug uafhængigt af om den enkelte landmand var blevet orienteret om indholdet i interventionsbrevet, hvorimod interventionen kun havde effekt på de informerede kvæglandmænd. Vi har ingen oplagt forklaring på denne forskel, men vores resultater tyder på, at ejerne af svinebrugene har introduceret ændringer på gårdniveau, som har haft en afsmittende effekt på resten af landmændene på gården, hvilket ikke så ud til at være tilfældet på kvægbrugene. Det er tidligere beskrevet, at arbejdsstil og adfærd kan påvirke eksponeringsniveauer (20).

Det er vanskeligt direkte at sammenligne vores resultater med tidligere studier, da der, så vidt vi ved, ikke er nogen, der har gennemført lignende studier i landbruget. En gruppe fra USA (21,14) randomiserede 207 svinelandmænd til enten intervention eller kontrol. Interventionsgruppen modtog undervisning, træning samt supervision fra arbejdshygiejniker. Koncentrationen af totalstøv faldt 20 % i den 5-årige interventionsperiode, men forfatterne udregnede ikke forskellen på interventions- og kontrolgruppen, og de tog ikke hensyn til arbejdsopgaver, som har stor indflydelse på støvniveauet (22,23). I et mindre interventionsstudie blandt 20 amerikanske kvæglandmænd (10 i interventionsgruppen og 10 i kontrolgruppen) viste Choudhry et al (15), at ekstra

rengøring af malkeanlægget nedsatte koncentrationen af inhalerbart støv, respirabelt støv og endotoxin med 20-50 %.

Der er eksempler på interventionsstudier i andre industrier, som er evalueret med støvmålinger. I det amerikanske Minnesota Wood Study (20) fik 48 træindustrier et brev med måleresultater og råd om støvsanerende foranstaltninger. Interventionsgruppen fik yderligere uddannelse og træning samt teknisk assistance. Efter et år var støvniveauet 10 % lavere i interventionsgruppen (faldt 20 %) sammenlignet med kontrolgruppen (faldt 10 %). Forskergruppen forklarede den beskedne forskel med den korte interventionsperiode samt positive ændringer også i kontrolgruppen. I lyset af vores resultat kunne en supplerende forklaring være, at brevet med støvmålinger og råd havde en effekt og dermed en forklaring på, at støvniveauet også faldt i kontrolgruppen. I et interventionsstudie med 30 bagerier i Sydafrika (24) var man i stand til at reducere støvniveauet i interventionsgruppen med 50 % ved en kombinationen af arbejdshygiejniske tiltag og uddannelse.

Arbejdsmiljøet i en dyrestald er dynamisk, og ændringer over tid i bygninger, arbejdssted og sæson kan skævvride resultaterne fra interventionen, hvis disse ændringer var forskellige på interventions- og kontrolbrug. Vi justerede for sæson, men vi havde ikke præcise informationer om, i hvilke staldbygninger landmanden befandt sig, og om der var foretaget ændringer af bygninger, for eksempel af ventilationen, i interventionsperioden. Bl.a. derfor kan vi ikke præcist sige, hvad der har udløst den observerede effekt af interventionen.

Studiepopulationen er repræsentativ for svine- og kvægbrug i Danmark (2), og de støvniveauer, vi fandt, er sammenlignelige med støvniveauer blandt svine- og kvægbrug i Nordeuropa (25,1,26). Ydermere er organisationen af arbejdet på landbrugene sammenlignelige, og derfor vurderer vi, at interventioner som denne muligvis kan implementeres på landbrug udenfor Danmark.

De største styrker i studiet er den store studiepopulation, det omfattende antal støvmålinger og den detaljerede viden om arbejdsopgaver. De største svagheder er de få data om adfærdsændringer blandt landmændene samt det faktum, at interventionsbrevet kun kom frem til ca 50 % af landmændene på interventionsbrugene. Ydermere gav vi meget generelle råd. Måske havde effekten været større, hvis rådene i brevet havde været tilrettet den enkelte bedrift. Desuden havde vi en kort opfølgningstid på 6 måneder, så vi kan ikke sige noget om langtidseffekterne af interventionen.

Konklusion

Vores studie tyder på, det er muligt at sænke den individuelle eksponering for organisk støv med 20-30 % på kvæg- og svinelandbrug ved at informere ejeren af landbruget om støvniveau på hans landbrug i forhold til gældende grænseværdi, sammen med generelle råd til støvreducerende tiltag. Den præcise årsag til effekten af interventionen er ikke klar, men kunne skyldes ændringer i adfærd og arbejdspraksis blandt landmænd på interventionsbrugene. Fremtidige studier bør inkorporere flere oplysninger om mulige adfærdsændringer og ændringer i arbejdspraksis.

Baseret på følgende publikation:

Basinas I, Sigsgaard T, Bønløkke JH, Andersen NT, Omland Ø, Kromhout H and Schlunssen V. *Feedback on Measured Dust Concentrations Reduces Exposure Levels Among Farmers*. Ann Occup Hyg 2016;60(7):812-24.
Doi: 10.1093/annhyg/mew032

Yderlige oplysninger:

Vivi Schlunssen,
vs@ph.au.dk vis@nfa.dk

Referencer

1. Spaan S, Wouters IM, Oosting I, Doekes G, Heederik D. *Exposure to inhalable dust and endotoxins in agricultural industries*. J Environ Monit 2006;8:63-72.
2. Basinas I, Sigsgaard T, Heederik D, Takai H, Omland O, Andersen NT, Wouters IM, Bonlokke JH, Kromhout H, Schlunssen V. *Exposure to inhalable dust and endotoxin among Danish livestock farmers: results from the SUS cohort study*. J Environ Monit 2012;14:604-14.
3. Basinas I, Sigsgaard T, Kromhout H, Heederik D, Wouters IM, Schlunssen V. *A comprehensive review of levels and determinants of personal exposure to dust and endotoxin in livestock farming*. J Expo Sci Environ Epidemiol 2015;25:123-37.
4. Bolund ACS, Miller MR, Sigsgaard T, Schlunssen V. *The effect of organic dust exposure on long-term change in lung function – a systematic review and meta-analysis*. Occup Environ Med 2017 in press
5. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Folgering H, Kolk JJ, Heederik D, Preller L, Tielen MJ, van Schayck CP. *Endotoxin exposure as a major determinant of lung function decline in pig farmers*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:15-8.
6. Omland O. *Exposure and respiratory health in farming in temperate zones--a review of the literature*. Ann Agric Environ Med 2002;9: 119-36.
7. Eduard W, Pearce N, Douwes J. *Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents*. Chest 2009;136:716-25.
8. Reynolds SJ, Nonnenmann MW, Basinas I, Davidson M, Elfman L, Gordon J, Kirychuk S, Reed S, Schaeffer JW, Schenker MB, et al. *Systematic review of respiratory health among dairy workers*. J Agromedicine 2013;18:219-43.
9. Dressel H, Gross C, de la Motte D, Sultz J, Jorres RA, Nowak D. *Educational intervention decreases exhaled nitric oxide in farmers with occupational asthma*. Eur Respir J 2007;30: 545-8.
10. Jenkins PL, Stack SG, Earle-Richardson GB, Scofield SM, May JJ. *Screening events to reduce farmers' hazardous exposures*. J Agric Saf Health 2007;13:57-64.

-
11. Dressel H, Gross C, de la Motte D, Sultz J, Jorres RA, Nowak D. *Educational intervention in farmers with occupational asthma: long-term effect on exhaled nitric oxide*. J Invest Allergol Clin Immunol 2009;19:49-53.
 12. Donham KJ, Lange JL, Kline A, Rautiainen RH, Grafft L. *Prevention of occupational respiratory symptoms among certified safe farm intervention participants*. J Agromedicine 2011;16:40-51.
 13. Kim J, Arrandale VH, Kudla I, Mardell K, Loughheed D, Holness DL. *Educational intervention among farmers in a community health care setting*. Occup Med (Lond) 2012;62:458-61.
 14. Reynolds SJ, Donham KJ, Whitten P, Merchant JA, Burmeister LF, Popenorf WJ. *Longitudinal evaluation of dose-response relationships for environmental exposures and pulmonary function in swine production workers*. Am J Ind Med 1996;29:33-40.
 15. Choudhry AH, Reynolds SJ, Mehaffy J, Douphrate DI, Gilmore K, Levin JL, Nonnenmann MW. *Evaluation of parlor cleaning as an intervention for decreased occupational exposure to dust and endotoxin among dairy parlor workers--a pilot study*. J Occup Environ Hyg 2012;9: D136-40.
 16. Elholm G, Omland O, Schlunssen V, Hjort C, Basinas I, Sigsgaard T. *The cohort of young Danish farmers - A longitudinal study of the health effects of farming exposure*. Clin Epidemiol 2010;2:45-50.
 17. Preller L, Heederik D, Kromhout H, Boleij JS, Tielen MJ. *Determinants of dust and endotoxin exposure of pig farmers: development of a control strategy using empirical modelling*. Ann Occup Hyg 1995;39:545-57.
 18. Takai H, Jacobson LD, Pedersen S. *Reduction of dust concentration and exposure in pig buildings by adding animal fat in feed*. J Agric Eng Res 1996;63:113-20.
 19. Takai H, Pedersen S. *A comparison study of different dust control methods in pig buildings*. Appl Eng Agric 2000;16:269-77.
 20. Lazovich D, Parker DL, Brosseau LM, Milton FT, Dugan SK, Pan W, Hock L. *Effectiveness of a worksite intervention to reduce an occupational exposure: the Minnesota wood dust study*. Am J Public Health 2002;92:1498-505.
 21. Donham KJ, Merchant JA, Lassise D, Popenorf WJ, Burmeister LF. *Preventing respiratory disease in swine confinement workers: intervention through applied epidemiology, education, and consultation*. Am J Ind Med 1990;18:241-61.
 22. Basinas I, Schlunssen V, Takai H, Heederik D, Omland O, Wouters IM, Sigsgaard T, Kromhout H. *Exposure to inhalable dust and endotoxin among Danish pig farmers affected by work tasks and stable characteristics*. Ann Occup Hyg 2013;57:1005-19.
 23. Basinas I, Sigsgaard T, Erlandsen M, Andersen NT, Takai H, Heederik D, Omland O, Kromhout H, Schlunssen V. *Exposure-affecting factors of dairy farmers' exposure to inhalable dust and endotoxin*. Ann Occup Hyg 2014;58:707-23.
 24. Baatjies R, Meijster T, Heederik D, Sander I, Jeebhay MF. *Effectiveness of interventions to reduce flour dust exposures in supermarket bakeries in South Africa*. Occup Environ Med 2014;71:811-8.
 25. Radon K, Danuser B, Iversen M, Monso E, Weber C, Hartung J, Donham K, Palmgren U, Nowak D. *Air contaminants in different European farming environments*. Ann Agric Environ Med 2002;9:41-8.
 26. Samadi S, van Eerdenburg FJ, Jamshidifard AR, Otten GP, Droppert M, Heederik DJ, Wouters IM. *The influence of bedding materials on bio-aerosol exposure in dairy barns*. J Expo Sci Environ Epidemiol 2012; 22: 361-8.
-

Genetisk bestemte forskelle i antioxidant enzymaktivitet er ikke associeret med risiko for brystkræft.

Af Tine Iskov Kopp^{1,2,3}, Ulla Vogel⁴, Lars Ove Dragsted⁵, Anne Tjønneland², Gitte Ravn-Haren³

Brystkræft er den mest almindelige form for kræft blandt kvinder i Danmark, og antallet af nye tilfælde er steget gennem de sidste 50 år. Det har været foreslået, at antioxidanter beskytter mod brystkræft. I dette studie har vi undersøgt, om genetisk bestemt variation i antioxidative enzymer beskytter mod brystkræft i et dansk kohortestudie.

Introduktion

De eneste veletablerede risikofaktorer for brystkræft er associeret med øget eksponering for østrogen (1) og indtag af alkohol (2). Både østrogen og alkohol kan forårsage oxidativt stress (3), hvilket også har været sat i forbindelse med udvikling af kræft - inklusiv brystkræft (4). Oxidativt stress skyldes en ubalance mellem dannelse af reaktive oxygen specier (ROS) og det antioxidative forsvar. Det har været foreslået, at antioxidanter beskytter mod brystkræft (5). Antioxidantforsvaret er et komplekst system, bestående af et netværk af enzymer, der spiller sammen - heriblandt glutathionreduktase (GR), superoxiddismutase (SOD) og catalase (CAT). Brystkræft kan skyldes oxidative skader kombineret med manglende evne hos antioxidanterne til at beskytte brystvævet (4). Rygning og indtagelse af alkohol er kilder til ROS, hvorimod frugt og grønt er rige på antioxidanter. Herudover har

flere studier vist, at øget indtag af frugt og grønt kan påvirke det enzymatiske antioxidative forsvar og øge enzymaktiviteten (6,7). Disse kost- og livsstilsfaktorer kan påvirke risikoen for at udvikle brystkræft ved at ændre niveauet af oxidativt stress, således at alkohol og rygning øger risikoen, mens indtag af frugt og grønt nedsætter risikoen. Men hvor metaanalyser ikke har været i stand til at vise evidens for en omvendt association mellem indtag af frugt og grønt og brystkræftsrisko på den ene side, og en positiv association mellem rygning og brystkræftsrisko på den anden side, har gen-miljø studier vist interaktioner mellem rygning, alkohol, og frugt- og grøntindtag og polymorfier i antioxidantgener i forhold til brystkræftsrisko (8). Det vil altså sige, at genetisk betingede variationer i enzymaktivitet, som påvirker oxidativt stress, kunne ændre sammenhængen mellem antioxidanter fra bl.a. kosten eller udefrakommende kilder til ROS og risiko for brystkræft, og dermed forklare noget af den inkonsistens, der ses i resultaterne fra disse studier. Ved hjælp af prospektive kohorte studier kan man undersøge, om en lav enzymaktivitet er en årsag eller konsekvens af en sygdom, og man kan også undersøge, om kost- og livsstilsfaktorer interagerer med enzymernes aktivitet i forhold til risiko for sygdom.

Funktionelle enkelt-nukleotid-polymorfier (SNP) kan påvirke enzymaktiviteter og resultere i ændret antioxidantforsvar og derved påvirke sygdomsrisko og helbred. Vi har tidligere fundet sammenhæng mellem funktionelle polymorfier i *GPX1* og *GPX4* gener, enzymernes aktivitet i erythrocytter, hormonterapi og brystkræftsrisko i den danske "Kost, Kræft og Helbred" (KKH) kohorte (9,10). I dette studie har vi udvidet disse fund med

¹ Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Region Hovedstaden

² Center for Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

³ Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet

⁴ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

⁵ Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet

polymorfier i generne *SOD1*, *CAT* og *GSR*, der koder for antioxidative enzymer; vi har desuden undersøgt gen-miljø interaktioner mellem polymorfierne, enzymaktiviteterne og indtaget af frugt, grønt og alkohol samt rygning i forhold til risiko for brystkræft.

Metode og materialer

KKH-kohorten er en dansk prospektiv kohorte, som består af 57.053 deltagere, der har svaret på detaljerede spørgsmål om kost og livsstil og fået taget blodprøver tilbage i midten af halvfemserne (11). Fra blodprøverne er DNA ekstraheret og genotypet, og der er målt enzymaktivitet i erythrocytter. Deltagerne blev fulgt for brystkræftdiagnose fra de indgik i kohorten indtil datoen for diagnose, død, emigration eller indtil 27. april 2006. I alt 945

kvinder blev diagnosticeret med brystkræft i opfølgningsperioden. For hvert tilfælde af brystkræft blev én kontrolperson udvalgt. Kontrollen var kræftfri frem til diagnosedatoen og var endvidere matchet på alder, brug af hormonterapi samt postmenopausal status ved indgang i kohorten. Pga. manglende data på enten genotype eller mulig confounding blev den endelige studiepopulation på 703 par. Tid-til-event analyser blev udregnet som en matchet logistisk regression med alder som underliggende tidsakse, hvilket gav incidens-rate-ratioer (IRR) for sammenhæng mellem genotype og brystkræftisiko. Lineær regression blev brugt til analyserne med association mellem kost- og livsstilsfaktorer, genotyper og enzymaktivitetsmålinger.

Tabel 1: Baseline karakteristika for studiedeltagere i KKH og sammenhæng med udvalgte demografiske og andre kendte risikofaktorer for brystkræft.

Variable	Cases		Kontroller		IRR ^a (95 % CI)
	n (%)	Median (5-95 %)	n (%)	Median (5-95 %)	
Kvinder	703 (100)		703 (100)		
Alder ved inklusion, år		57 (51-64)		57 (51-64)	
Uddannelse					
Kort	206 (29)		250 (36)		1.0 (ref.)
Middel	353 (50)		313 (45)		1.19 (0.92-1.54)
Lang	144 (20)		122 (17)		1.27 (0.90-1.78)
Body mass index, kg/m ²		25 (20-34)		25 (20-34)	1.02 (0.97-1.08) ^b
Nulliparær	104 (15)		82 (12)		1.02 (0.65-1.58) ^c
Antal fødsler		2 (1-4)		2 (1-4)	0.92 (0.79-1.05)
Alder ved første fødsel, år		24 (18-31)		23 (18-32)	1.06 (0.91-1.24) ^d
Brug af hormonterapi, år ^e		6 (0.5-20)		5 (0.5-20)	1.00 (0.87-1.15) ^f
Afholdende kvinder	18 (3)		22 (3)		0.92 (0.47-1.79) ^g
Alkohol indtag, g/dag		11 (1-43)		9 (1-40)	1.11 (1.03-1.20) ^h
Nuværende rygere	241 (34)		264 (38)		0.93 (0.73-1.19)
Total frugt og grønt indtag, g/dag		361 (118-785)		349 (108-819)	1.02 (0.97-1.08) ⁱ
Benign bryst sygdom	139 (20)		88 (13)		1.64 (1.22-2.20)

Værdierne er udtrykt som medianer (5 og 95 percentiler) eller som fraktioner (%). IRR, incidensrate-ratio.

^a Risikoestimeret for brystkræft er gensidigt justeret.

^b Risikoestimat per ekstra 2 kg/m².

^c Risikoen er estimeret for ingen *versus* én fødsel ved 35 år.

^d Risikoen er estimeret per ekstra 5 år.

^e Blandt ”brugere af hormonterapi.

^f Risikoen er estimeret per ekstra 5 års brug af hormonterapi.

^g Risikoen for afholdende kvinder sammenlignet med 10 g øget indtag af alkohol per dag.

^h Blandt kvinder, der drikker alkohol, er risiko estimeret for hver 10 g øget indtag af alkohol per dag.

ⁱ Risikoen er estimeret for hvert ekstra indtag af 100 g frugt og grønt per dag.

Tabel 2: IRR for brystkræft i forhold til de undersøgte polymorfier per 10 gram alkohol per dag blandt kvinder, der indtager alkohol.

<i>Gen</i>	<i>SNP</i>	<i>n_{case}</i> (%) (<i>n</i> =664)	<i>n_{kontrol}</i> (%) (<i>n</i> =664)	<i>IRR^b</i> (95 % <i>CI</i>)	<i>IRR^c</i> (95 % <i>CI</i>)	<i>P-værdi^d</i>
<i>CAT</i>	rs1001179					
	GG	382 (58)	388 (58)	1.16 (1.05-1.27)	1.15 (1.04-1.26)	
	GA+AA	282 (42)	276 (42)	1.09 (0.96-1.24)	1.07 (0.94-1.22)	0.43
<i>CAT</i>	rs12270780					
	GG	375 (56)	384 (58)	1.12 (1.02-1.23)	1.11 (1.00-1.22)	
	GA+AA	289 (44)	280 (42)	1.15 (1.02-1.30)	1.13 (1.00-1.28)	0.77
<i>CAT</i>	rs769217					
	CC	430 (65)	434 (65)	1.17 (1.06-1.29)	1.15 (1.04-1.27)	
	CT+TT	234 (35)	230 (35)	1.08 (0.96-1.21)	1.07 (0.95-1.20)	0.34
<i>GSR</i>	rs1002149					
	GG	456 (69)	424 (64)	1.06 (0.97-1.17)	1.05 (0.96-1.16)	
	GT+TT	208 (31)	240 (36)	1.27 (1.12-1.45)	1.24 (1.09-1.42)	0.048
<i>SODI</i>	rs202445					
	AA	436 (66)	463 (70)	1.15 (1.06-1.26)	1.14 (1.04-1.25)	
	AG+GG	228 (34)	201 (30)	1.08 (0.94-1.24)	1.06 (0.92-1.23)	0.42

IRR, incidensrate-ratio. CI, konfidensinterval.

^a 39 case-kontrol par blev ekskluderet fra denne analyse da én deltager (eller begge) i et case-kontrol par var afholdskvinde(r).

^b Rå.

^c Justeret for paritet (ingen fødsler/har født), uddannelseslængde (lav, middel, lang), varighed af hormonterapi (år), tidligere benign brystsygdom og BMI (kg/m²) ved tidspunktet for indgang i kohorten.

^d P-værdi for interaktion for de justerede risikoestimer.

Tabel 3: IRR for brystkræft i forhold til de undersøgte polymorfier per 100 gram frugt- og grøntindtag per dag.

<i>Gen</i>	<i>SNP</i>	<i>n_{case}</i> (%) (<i>n</i> =703)	<i>n_{kontrol}</i> (%) (<i>n</i> =703)	<i>IRR^a</i> (95 % <i>CI</i>)	<i>IRR^b</i> (95 % <i>CI</i>)	<i>P-værdi^c</i>
<i>CAT</i>	rs1001179					
	GG	408 (58)	409 (58)	1.00 (0.93-1.07)	1.00 (0.93-1.07)	
	GA+AA	295 (42)	294 (42)	1.05 (0.98-1.13)	1.05 (0.98-1.13)	0.32
<i>CAT</i>	rs12270780					
	GG	393 (56)	405 (58)	1.02 (0.95-1.08)	1.01 (0.94-1.07)	
	GA+AA	310 (44)	298 (42)	1.04 (0.97-1.12)	1.06 (0.98-1.14)	0.33
<i>CAT</i>	rs769217					
	CC	454 (65)	460 (65)	1.05 (0.99-1.11)	1.05 (0.99-1.12)	
	CT+TT	249 (35)	243 (35)	0.99 (0.91-1.07)	0.98 (0.90-1.07)	0.22
<i>GSR</i>	rs1002149					
	GG	480 (68)	452 (64)	1.01 (0.95-1.07)	1.01 (0.95-1.07)	
	GT+TT	223 (32)	251 (36)	1.06 (0.98-1.15)	1.07 (0.99-1.16)	0.21
<i>SODI</i>	rs202445					
	AA	460 (65)	490 (70)	0.99 (0.93-1.05)	0.98 (0.93-1.05)	
	AG+GG	243 (35)	213 (33)	1.13 (1.03-1.24)	1.13 (1.03-1.25)	0.016

IRR, incidensrate-ratio. CI, konfidensinterval.

^a Rå.

^b Justeret for paritet (ingen fødsler/har født), uddannelseslængde (lav, middel, lang), varighed af hormonterapi (år), tidligere benign brystsygdom og BMI (kg/m²) ved tidspunktet for indgang i kohorten.

^c P-værdi for interaktion for de justerede risikoestimer.

Tabel 4: IRR for brystkræft for de undersøgte polymorfer og ryge status (nævrende ryger ikke-ryger)

Gen	SNP	Ikke-rygere n _{case} /n _{control}	Rygere n _{case} /n _{control}	Ikke-rygere IRR ^a (95 % CI)	Rygere IRR ^a (95 % CI)	Ikke-rygere IRR ^b (95 % CI)	Rygere IRR ^b (95 % CI)	P-værdi ^c
CAT	rs1001179							
	GG	264/279	144/130	1.00 (ref.)	1.19 (0.89-1.61)	1.00 (ref.)	1.26 (0.92-1.73)	
	GA+AA	198/160	97/134	1.35 (1.03-1.77)	0.78 (0.56-1.07)	1.41 (1.07-1.87)	0.83 (0.59-1.17)	0.0015
CAT	rs12270780							
	GG	258/251	135/154	1.00 (ref.)	0.86 (0.64-1.15)	1.00 (ref.)	0.89 (0.65-1.21)	
	GA+AA	204/188	106/110	1.04 (0.80-1.35)	0.93 (0.66-1.30)	1.02 (0.78-1.33)	0.96 (0.67-1.36)	0.80
CAT	rs769217							
	CC	306/281	148/179	1.00 (ref.)	0.75 (0.57-1.00)	1.00 (ref.)	0.80 (0.59-1.08)	
	CT+TT	156/158	93/85	0.91 (0.69-1.20)	1.01 (0.73-1.41)	0.93 (0.70-1.24)	1.05 (0.74-1.50)	0.14
GSR	rs1002149							
	GG	322/288	158/164	1.00 (ref.)	0.84 (0.63-1.11)	1.00 (ref.)	0.87 (0.65-1.17)	
	GT+TT	140/151	83/100	0.81 (0.61-1.07)	0.76 (0.54-1.06)	0.82 (0.61-1.10)	0.81 (0.57-1.16)	0.61
SOD1	rs202445							
	AA	314/306	146/184	1.00 (ref.)	0.80 (0.61-1.04)	1.00 (ref.)	0.84 (0.63-1.12)	
	AG+GG	148/133	95/80	1.10 (0.83-1.46)	1.16 (0.81-1.66)	1.14 (0.85-1.53)	1.24 (0.85-1.81)	0.29

IRR, incidensrate-ratio. CI, konfidensinterval.

^aR².^b Justeret for paritet (ingen fødsler/har født), uddannelseslængde (lav, middel, lang), varighed af hormonterapi (år), tidligere benign brystsygdom og BMI (kg/m²) ved tidspunktet for indgang i kohorten.^cP-værdi for interaktion for de justerede risikoestimer.

Tabel 5: Sammenhæng mellem de undersøgte polymorfier og erythrocyt enzym aktiviteter.

<i>Gen</i>	<i>SNP</i>	<i>Ændring i enzymaktivitetmålt i U/g Hb (95 % CI)</i>		
		<i>Case (n=386)</i>	<i>Kontrol (n=357)</i>	<i>Alle (n=743)</i>
<i>CAT</i>	rs1001179			
	GG	0 (ref.)	0 (ref.)	0 (ref.)
	GA	-1.40 (-1.50;0.99)	-1.79 (-2.23;-1.36)	-1.59 (-1.89;-1.30)
	AA	-3.13 (-3.91;-2.35)	-2.94 (-3.85;-2.03)	-3.05 (-3.64;-2.45)
	<i>P</i> -værdi ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001
<i>CAT</i>	rs12270780			
	GG	0 (ref.)	0 (ref.)	0 (ref.)
	GA	1.05 (0.62;1.47)	0.93 (0.46;1.40)	0.99 (0.67;1.30)
	AA	1.82 (1.04;2.59)	1.64 (0.47;2.81)	1.75 (1.10;2.40)
	<i>P</i> -værdi ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001
<i>CAT</i>	rs769217			
	CC	0 (ref.)	0 (ref.)	0 (ref.)
	CT	-0.35 (-0.79;0.10)	-0.89 (-1.39;-0.40)	-0.60 (-0.93;-0.26)
	TT	-0.50 (-1.63;0.62)	-1.35 (-2.72;0.03)	-0.86 (-1.74;0.01)
	<i>P</i> -værdi ^a	0.25	0.0007	0.0007
<i>GSR</i>	rs1002149			
	GG	0 (ref.)	0 (ref.)	0 (ref.)
	GT	1.69 (1.44;1.95)	2.14 (1.85;2.42)	1.90 (1.71;2.09)
	TT	4.25 (3.49;5.02)	3.83 (3.09;4.56)	4.02 (3.49;4.55)
	<i>P</i> -værdi ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001
<i>SOD1</i>	rs202445			
	AA	0 (ref.)	0 (ref.)	0 (ref.)
	AG	-3.17 (-31.90;25.56)	7.99 (-22.05;38.03)	2.16 (-18.60;22.92)
	GG	8.90 (-61.96;79.76)	87.71 (12.86;162.56)	46.70 (-4.75;98.16)
	<i>P</i> -værdi ^a	0.94	0.071	0.21

I denne analyse er kun individer med manglende værdier for genotype og mulige confoundere ekskluderet uden at tage hensyn til det matchede case-kontrol sæt.

^a *P*-værdi for trend.

Tabel 6. Ændring i CAT enzym aktivitet i U/g Hb i forhold til haplotype kombination.

<i>Haplotype combination</i>	<i>GGC</i>	<i>AGC</i>	<i>P-værdi^a</i>	<i>GAC</i>	<i>P-værdi^a</i>	<i>GGT</i>	<i>P-værdi^a</i>
<i>GGC</i>	0 (ref.)	-1.8	<0.0001	0.3	0.25	-1.0	0.0004
<i>AGC</i>		-3.3	<0.0001	-1.3	<0.0001	-2.7	<0.0001
<i>GAC</i>				0.1	0.68	-0.9	0.0030
<i>GGT</i>						-1.6	<0.0001

^a *P*-værdi for sammenligning af vildtype haplotypen (G-rs1001179A , G-rs12270780A, C-rs769217T). Variant alleller står med fed skrift.

Resultater og diskussion

Baseline karakteristika for studiedeltagere i KKH-kohorten er illustreret i tabel 1. Ingen af polymorfierne var associeret med brystkræft. Til gengæld fandt vi interaktion mellem flere af polymorfierne og henholdsvis frugt- og grøntindtag, alkoholindtag og rygning, så der var en ændret risiko for at udvikle brystkræft, afhængigt af hvilken genotype de havde, og hvor meget frugt/grønt eller alkohol de indtog samt om de var rygere eller ikke-rygere (tabel 2, 3 og 4). Bærere af T-allelet af *GSR*/rs1002149 polymorfien havde en 24 % øget risiko for brystkræft for hver genstand de drak om dagen, hvorimod bærere af vildtypen (den oprindelige genotype, som de fleste i befolkningen bærer) ikke var i risiko for alkoholrelateret brystkræft ($P_{\text{int}}=0.048$) (tabel 2). For *SOD1*/rs202445 polymorfien havde bærere af G-allelet en 13 % øget risiko for brystkræft for hver 100 gram indtag af frugt/grønt per dag, mens bærere af vildtypen ikke var i risiko ved frugt/grønt indtag ($P_{\text{int}}=0.016$) (tabel 3). Rygestatus (nuværende ryger versus ikke-ryger) interagerede med *CAT*/rs101179 polymorfien, således at bærere af A-allelet, der ikke røg, havde en 41 % øget risiko for brystkræft sammenlignet med ikke-rygende bærere af vildtypen ($P_{\text{int}}=0.0015$) (tabel 4).

SOD, CAT og GR enzymaktiviteterne blev målt for en subgruppe af kohorten – i alt 434 brystkræfttilfælde og 434 raske kontroller. Alle polymorfierne, bortset fra *SOD1*/rs202445, var stærkt associeret med enzymaktivitet ($P \leq 0.0001$ for *CAT*/rs1001179, *CAT*/rs12270780 og *GSR*/rs1002149 og $P=0.0007$ for *CAT*/rs769217 (kun blandt raske kontroller)) (tabel 5), men der var kun svag interaktion mellem miljøfaktorerne og polymorfierne i forhold til enzymaktivitet. En haplotypeanalyse af *CAT* polymorfierne – dvs. en analyse, hvor man undersøger en gruppe af polymorfier i det samme gen (her *CAT*) – viste, at polymorfien *CAT*/rs1001179 havde den stærkeste effekt på *CAT*-enzymaktiviteten (tabel 6).

Resultaterne fra dette studie tyder på, at hverken enzymaktivitet målt ved indgang i kohorten eller genetisk bestemt variation i enzymaktivitet er associeret med risiko for brystkræft. Der er to mulige forklaringer på dette; enten er antioxidativ aktivitet ikke involveret i udvikling af brystkræft eller også er effekterne af de genetisk bestemte variationer små i forhold til effekterne af de målte livsstilsfaktorer. Vi fandt dog ingen sammenhæng mellem rygning eller indtag af alkohol, frugt eller grønt og enzymaktiviteterne. Derfor må de genetisk betingede ændringer i enzymaktiviteterne være større end effekten fra de kost- og livsstilsfaktorer vi har undersøgt her. Vores resultater synes derfor at vise, at de her undersøgte enzymer ikke er afgørende faktorer for udvikling af brystkræft.

De fire polymorfier, som var stærkt associeret med enzymaktiviteter, er meget velegnede kandidater til fremtidige studier indenfor molekylær kræftforskning, hvor det antioxidative forsvar kunne have en vigtig betydning.

Yderligere oplysninger:

Tine Iskov Kopp

TINKOP@rkkp.dk

Denne artikel er baseret på resultater accepteret for publikation i Oncotarget: “*Association between single nucleotide polymorphisms in the antioxidant genes CAT, GR and SOD1, erythrocyte enzyme activities, dietary and life style factors and breast cancer risk in a Danish, prospective cohort study*”

Referencer

1. Dumitrescu RG, Cotarla I. *Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005?* J Cell Mol Med 2005;9(1):208-21.
2. Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, La VC. *Alcohol consumption and cancer risk.* Nutr Cancer 2011;63(7):983-90.
3. Castro GD, Castro JA. *Alcohol drinking and mammary cancer: Pathogenesis and potential dietary preventive alternatives.* World J Clin Oncol 2014;5(4):713-29.

-
4. Ambrosone CB. *Oxidants and antioxidants in breast cancer*. Antioxid Redox Signal 2000;2(4):903-17.
 5. Aune D, Chan DS, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. *Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Breast Cancer Res Treat 2012 Jul;134(2):479-93.
 6. Dragsted LO, Pedersen A, Hermetter A, Basu S, Hansen M, Haren GR, et al. *The 6-a-day study: effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidative defense in healthy nonsmokers*. Am J Clin Nutr 2004 Jun;79(6):1060-72.
 7. Nielsen SE, Young JF, Daneshvar B, Lauridsen ST, Knuthsen P, Sandström B, et al. *Effect of parsley (Petroselinum crispum) intake on urinary apigenin excretion, blood antioxidant enzymes and biomarkers for oxidative stress in human subjects*. Br J Nutr 1999 Jun;81(6):447-55.
 8. Nowell SA, Ahn J, Ambrosone CB. *Gene-nutrient interactions in cancer etiology*. Nutr Rev 2004 Nov;62(11):427-38.
 9. Ravn-Haren G, Olsen A, Tjønneland A, Dragsted LO, Nexø BA, Wallin H, et al. *Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study*. Carcinogenesis 2006; 27(4):820-5.
 10. Meplan C, Dragsted LO, Ravn-Haren G, Tjønneland A, Vogel U, Hesketh J, et al. *Association between Polymorphisms in Glutathione Peroxidase and Selenoprotein P Genes, Glutathione Peroxidase Activity, HRT Use and Breast Cancer Risk*. PLoS One 2013 Sep 10;8(9):e73316.
 11. Tjønneland A, Olsen A, Boll K, Stripp C, Christensen J, Engholm G, et al. *Study design, exposure variables, and socioeconomic determinants of participation in Diet, Cancer and Health: a population-based prospective cohort study of 57,053 men and women in Denmark*. Scand J Public Health 2007;35(4): 432-41.
-

Abstracts fra temadag den 3. april 2017 om miljø og hjernen

Risikofaktorer for demens

Kasper Jørgensen. Nationalt Videncenter for Demens, Rigshospitalet.
niels.kasper.joergensen@regionh.dk

Risikoen for at udvikle demens er primært knyttet til ikke-modificerbare faktorer som alder, arvelig disposition og køn (1).

Men også en række potentielt modificerbare risikofaktorer som helbredsforhold (type 2 diabetes, hypertension, depression), livsstil (fysisk inaktivitet, rygning) samt lavt uddannelsesniveau menes at øge risikoen for demens (2-8).

Estimerer baseret på observationsstudier indikerer fx, at ca. 30 % af alle tilfælde af Alzheimers sygdom kan tilskrives de nævnte faktorer (9,10).

Også miljøfaktorer som eksponering for luftforurening, aluminium, silicium, pesticider og lavfrekvente elektromagnetiske felter kan ifølge observationsstudier øge risikoen for demens (11-13).

Referencer

1. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. *Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium.* JAMA 1997;278(16):1349-56.
2. Jørgensen K, Hasselbalch SG, Waldemar G. *Risiko for demens og kognitiv svækkelse kan reduceres [The risk of dementia and cognitive decline can be reduced]*. Ugeskrift for læger 2016;178(7).
3. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. *World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction: An analysis of protective and modifiable factors.* London: Alzheimer's Disease International; 2014.
4. Plassman BL, Williams JW, Jr., Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. *Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life.* Ann Intern Med 2010;153(3):182-93.
5. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Benjamin S. *Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline.* Rockville Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality. US Department of Health and Human Services, 2010 Apr. Report No. 193.
6. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. *Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis.* BMC public health 2014;14:643.
7. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. *Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease.* J Neurol, neurosurg Psychiatry 2015;86(12): 1299-306.
8. Daviglus ML, Plassman BL, Pirzada A, Bell CC, Bowen PE, Burke JR, et al. *Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science.* Arch Neurol 2011;68(9):1185-90.
9. Barnes DE, Yaffe K. *The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence.* Lancet Neurol 2011;10(9):819-28.
10. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. *Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data.* Lancet Neurol 2014;13(8):788-94.
11. Santibanez M, Bolumar F, Garcia AM. *Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies.* Occup Environ Med 2007;64(11):723-32.
12. Gunnarsson L-G, Bodin L. *Epidemiologiskt undersökta samband mellan Alzheimers sjukdom och faktorer i arbetsmiljön.* Göteborgs Universitetsbibliotek: Göteborgs Universitet, 2015 09-08-2015. Report No.: Contract No.: 3.
13. Killin LO, Starr JM, Shiue IJ, Russ TC. *Environmental risk factors for dementia: a systematic review.* BMC geriatrics 2016;16(1): 175.

Risikofaktorer for Parkinsons sygdom

Lene Wermuth, Neurologisk afd. N, Odense
Universitetshospital

Lene.Wermuth@rsyd.dk

Parkinsons sygdom (PD) er den anden hyppigste neurodegenerative sygdom efter Alzheimers sygdom. PD er ret hyppig i Danmark, man regner med at cirka 1-1,5 person ud af 1.000 danskere har sygdommen og at mellem 5-10 personer over 60 år er ramt af parkinsonisme. Parkinsons sygdom blev første gang beskrevet af den engelske læge James Parkinson i 1817. Parkinsons sygdom er karakteriseret ved motoriske symptomer i form af rigiditet (stivhed), bradykinesi (langsomhed), tremor (rysten) og postural instabilitet. Andre symptomer kan være psykiatriske som angst, depression og kognitive problemer endvidere dysautonome symptomer som hypotension, gastrointestinale problemer, ophævet lugtesans og søvnforstyrrelser. Parkinsonsyndromet beskrives vanligvis som "parkinsonisme", der er en betegnelse for tilstande med lignende symptomer som ved PD, med syndromer der har nogen af parkinsonsymptomerne samt andre symptomer, som ikke er karakteristiske for PD og kaldes atypisk PD. Parkinsonisme kan også ses ved sygdomme, hvis årsag kan være kendt, som eksempel ved blodpropper samt efter anvendelse af neuroleptica. Sygdommene kan i starten ligne PD, men med tiden ændrer forløbet sig, flere symptomer kommer til, den medicinske behandling virker ikke så godt som ved PD og ofte ses flere bivirkninger.

Omkring 20-25 procent af de patienter, som får stillet diagnosen PD, vil have et andet sygdomsforløb, behandlingen vil være anderledes, sygdomsforløbet uforudsigeligt og årsagen en anden!

Patologisk finder man ved PD degeneration af dopaminerge neuroner i substantia nigra, hvor mindst 50-60 % er degenereret og med reduktion af 80-85 % dopaminindholdet i striatum. Derudover ses degeneration af såvel catacho-

laminerge og serotonerge neuroner samt Lewy bodies.

Hvorfor får man Parkinsons sygdom?

Hvad der udløser Parkinsons sygdom ved man ikke med sikkerhed. Man mener, at en kombination af genetiske og udefrakommende faktorer som miljø, opvækst og toksiske påvirkninger kan have betydning for udvikling af sygdommen. Såvel incidens som prævalens varierer meget i de publicerede studier, hvilket kan skyldes metodologiske forskelle og sikkerheden for diagnosen. I de fleste studier er fundet, at sygdommen ser ud til at være hyppigere hos mænd end kvinder. Flere gener er identificeret ved såvel sporadisk som familiær PD, hvilket bekræfter en genetisk komponent. Et netop nyopdaget gen er fundet, som viser immunregulerende effekt og forårsager fund som ses ved PD.

Der ses ved litteratur omhandlende livsstil og miljøfaktorer kun sparsomme konsistente sammenhænge. Der ses mindre risiko ved rygning og indtagelse af kaffe, men dette kan måske forklares ved en genetisk sammenhæng. Der synes evidens for at pesticider øger risikoen for PD, men kun ved påvirkning af høje doser. Der ses en dosisafhængig effekt af manganneurotoxicitet. Der er begrænset viden om effekten af metaller, kemikalier, luftforurening og magnetfelter. Der ses varierende resultater for anvendelse af statiner, NSAID, sammenhæng med hjernerystelser, uratniveau, serumcholesterol og sukkersyge!

Litteratur

1. Wermuth, L, Wermuth L, Lassen CF, Himmerslev L, Olsen J, Ritz B. *Validation of hospital register-based diagnosis of Parkinson's disease*. Dan Med J 2012;59(3); A4391. Resume af originalartikel i Ugeskrift for læger 2012;174:641.
2. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. *Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence*. Eur J Epidemiol 2011;26:S1-S58.

-
3. Noyce AJ, Nalls MA. *Mendelian Randomization - the Key to Understanding Aspects of Parkinson's Disease Causation?* Movement Disorders 2016;31:4:478-483.
 4. Ejlerskov P, et al. *Lack of Neuronal IFN.β.UFNAR Causes Lewy Body and Parkinson's Disease-like Dementia.* Cell 2015;163:324-39.
 5. Kenborg L, Lassen CF, Ritz B, Andersen KK, Christensen J, Schernhammer ES, Hansen J, Wermuth L, Rod NH, Olsen JH. *Lifestyle, family history, and risk of idiopathic Parkinson's disease: a large Danish case-control study.* Am J Epidemiol 2015;181(10): 808-16.
 6. Ritz B, Lee PC, Lassen CF, Arah OA. *Parkinson disease and smoking revisited. Ease of quitting is an early sign of the disease.* Neurology 2014;83:1396-1402.
 7. Bouabid S, Tinakoua A, Lakhdar-Ghazal N, Benazzouz A. *Manganese Neurotoxicity: behavioral disorders associated with dysfunctions in the basal ganglia and neurochemical transmission.* J Neurochem 2016; 136:677-691.

Effekter på nervesystemet relatert til eksponering i arbeid

Rita Bast-Pettersen, Statens Arbeidsmiljø-institutt, Oslo
Rita.bast@stami.no

Det er vel kjent, at nevrotoksiner som løse-midler, mangan og kvikksølv som mange arbeidstakere utsettes for i sitt arbeid kan gi effekter på nervesystemet ved høy / langvarig eksponering. Også aluminium kan gi effekter i høye nok konsentrasjoner, men det er uavklart, hvorvidt yrkeseksponering kan gi målbare effekter.

Fysiske eksponeringer som dykking, vibrasjon, strømgjennomgang og kulde kan også gi effekter på nervesystemet. I dette foredraget vil en del nyere forskning på effekter på nervesystemet relatert til eksponering i arbeid bli presentert.

Det vil også bli gitt en kort beskrivelse av nevropsykologiske metoder, som ofte

anvendes i epidemiologiske studier av eksponerte arbeidstakere.

ADHD hos barn – utvikling og årsager

Carsten Obel, Aarhus Universitet
co@au.dk

Der er igennem de sidste årtier sket en udvikling i retning af flere børn og voksne som diagnosticeres og medicineres for ADHD. Jeg vil beskrive denne udvikling samt give et overblik over mulige forklaringer samt de årsagsfaktorer, der har været mest opmærksomhed på at undersøge. Endelig vil jeg diskutere nogen af de metodemæssige udfordringer, som er på området, herunder forskellige epidemiologiske designs, som er søgt anvendt for at reducere disse.

Multipel Sclerose: Potentielle risikofaktorer i barndommen og ungdomsårene

Nete Munk Nielsen, Statens Serum Institut
NMN@ssi.dk

Multipel Sclerose (MS) er en kronisk neurologisk sygdom, der som oftest er præget af gentagne symptomer (atakker) fra forskellige dele af centralnervesystemet (hjerne og rygmarg), så som synsforstyrrelser, kraftnedsættelse og spasticitet. Sygdommen rammer hovedsageligt yngre personer i alderen 20 til 40 år og er dobbelt så hyppig blandt kvinder.

På verdensplan lever der ca. 2,3 millioner individer med MS (1), men på trods af mange års forskning kender man stadig ikke ætiologien til MS. Sygdommen ophobes i familier, hvorfor man ret tidligt blev overbevist om, at der måtte findes en genetisk komponent i ætiologien. I dag kender man over 100 forskellige gener, der disponerer til MS, og blandt disse har særligt visse HLA-typer en betydningsfuld genetisk effekt (2). Disse gener kan dog ikke alene forklare forekomsten af MS, og man er i dag overbevist om, at MS skyldes en kompliceret interaktion mellem gener og miljø.

Flere studier peger på, at tidspunktet for miljøeksponeringen har stor betydning, og at påvirkninger i barndommen kan være vigtige (3;4). Denne opfattelse bygger bl.a. på observationer i de såkaldte immigrationsstudier. Selvom resultaterne fra de forskellige studier ikke er helt entydige, så synes personer, der rejser fra et land med en høj forekomst af MS til et land med en lav forekomst af MS (og vice versa), at anerkende det nye lands MS risiko, hvis de vel og mærke rejser til landet som børn (3-5). Andre studier har foreslået, at miljømæssige eksponeringer allerede i fosterlivet eller i de tidligste levestadiet kunne have betydning, hvilket støttes af den såkaldte "month-of-birth" effekt (3). Børn født i foråret på den nordlige halvkugle synes således at have en øget risiko for MS sammenlignet med børn født om efteråret, hvorimod det omvendte synes at være tilfældet for børn født på den sydlige halvkugle (6). Enkelte studier har dog ikke kunne finde en month-of-birth effekt (6).

I foredraget vil jeg forsøge at beskrive nogle af de miljømæssige eksponeringer i barndommen, man i dag mener, kan have relevans for senere MS udvikling, f.eks. D-vitamin, rygning, og infektion med Epstein-Barr virus samt kort omtale nogle af de faktorer, hvis betydning er mere tvivlsom eller mindre godt undersøgt.

Referencer

1. *Atlas of MS*.
www.msif.org/about-us/advocacy/atlas
2. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK et al. *Analysis of immune-related loci identifies 4 new susceptibility variants for multiple sclerosis*. Nat Genet 2013;45:1353-60.
3. Goodin DS. *The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis*. PLoS One 2009;4: e4565. doi:10.1371/journal.pone.0004565.
4. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. *Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways*. Lancet Neurol 2010;9:727-39.

5. Gale CR, Martyn CN. *Migrant studies in multiple sclerosis*. Prog Neurobiol 1995;47:425-48.
6. Torkildsen O, Grytten N, Aarseth J, Myhr KM, Kampman MT. *Month of birth as a risk factor for multiple sclerosis: an update*. Acta Neurol Scand Suppl 2012;58-62.

Udsættelse for neurotoksiske VOC'er i børneværelser

Poul Bo Larsen, DHI
pbl@dhigroup.com

Præsentationen tager udgangspunkt i Miljøstyrelsens kortlægningsprojekt nr. 145, 2016: "Kortlægning og risikovurdering af toluen og andre neurotoksiske stoffer i børneværelset"

Formål

Børn anses for særligt følsomme over for stoffer, der kan påvirke centralnervesystemet, da deres centralnervesystem er under udvikling - og dermed særligt følsomt - helt op til voksenalderen. Det er derfor afgørende at kende børns udsættelse for toluen og lignende neurotoksiske stoffer for at kunne vurdere, om dette kan udgøre en risiko for påvirkning og udvikling af centralnervesystemet.

Formålet med projektet er at undersøge, om udsættelsen for toluen og andre stoffer med tilsvarende virkningsmekanismer kan være problematisk for børns sundhed. Dette skal vurderes i forhold til den eksponering, børn vil have i et typisk børneværelse, og der skal samtidig tages højde for eksponering for toluen og andre stoffer med samme virkningsmekanismer fra andre kilder end dem, der er i børneværelset.

Projektets faser og gennemførelse

- Udpegning af VOC-stoffer der anses for at kunne medføre kroniske skader på nervesystemet, og som kan være relevante m.h.t. eksponering hos børn; samt fastsættelse af tolerable eksponeringsniveauer for stofferne.

-
- Udpegning og indkøb af diverse legetøj, elektronisk udstyr, børneværelsesinventar og byggematerialer, der er relevante for et børneværelse.
 - Klimakammermålinger af VOC-emissionerne fra de indkøbte produkter og samt fra et mock-up børneværelse.
 - VOC-målinger i rigtige børneværelser.
 - Risikovurdering af måleresultaterne.

Samlet vurdering

Samlet set viser afgangsforsøgene på byggematerialer, møbler og inventar, såvel som afgangsforsøg med en lang række legetøjsprodukter, at der ikke generelt forekommer afgasning af flygtige stoffer fra børneværelsesrelaterede produkter i niveauer, der medfører sundhedsmæssige betænkeligheder for kronisk neurotoksiske effekter hos børn. Dette understøttes endvidere af en række målinger udført i børneværelser hjemme hos familier, hvor niveauerne af de neurotoksiske stoffer generelt var lave set i en risikovurderingssammenhæng.

Målingerne i børneværelserne viste dog, at betænkelige niveauer kan optræde i indeklimaet i forbindelse med særlige kilder. Dette kan fx forekomme ved uhensigtsmæssig opbevaring af benzin/mineralsk terpentin eller andre organiske opløsningsmidler i eller omkring boligen, eller fx kortvarigt i forbindelse med nymalede/-lakerede overflader (især ved anvendelse af produkter med indhold af mineralsk terpentin).

Projektets forfattere er:

Poul Bo Larsen, DHI
Barbara Kolarik, SBI
Lars Gunnarsen, SBI
Henrik Rye Lam, DHI

Hormonforstyrrende stoffers betydning for hjernens udvikling - hvad kan dyreforsøg fortælle os?

Marta Axelstad, Louise Ramhøj, Julie Boberg, Sofie Christiansen og Ulla Hass, Afdeling for Kost, Sygdomsforebyggelse og Toksikologi, DTU Fødevareinstituttet
maap@food.dtu.dk

Hjernen er meget følsom over for miljøpåvirkninger, især under udviklingen. Grundet stigende fokus på miljøkemikalier, der kan være skadelige for vores nervesystem, er eksponeringen for 'klassisk' neurotoksiske stoffer som bly, kviksølv og organiske opløsningsmidler blevet væsentligt lavere end det var tilfældet for f.eks. 30-40 år siden. Alligevel er der de seneste årtier set en stor stigning i antallet af børn, som bliver diagnosticeret med psykiske lidelser som ADHD, og det er muligt at andre miljøfaktorer kan have bidraget til denne udvikling.

Fra dyreforsøg ved vi, at mange af de kemikalier, som vi eksponeres for, f.eks. via fødevarer, kosmetik, støv og medicin, kan være hormonforstyrrende. De bedst undersøgte stofgrupper er ftalater, pesticider, PCB'er, dioxiner, parabener, bisphenoler og UV-filtre, mens meget få fluorerede forbindelser, bromerede flammehæmmere samt smertestillende lægemidler er undersøgt for deres hormonforstyrrende egenskaber.

Men hvorfor er det overhovedet relevant at bekymre sig om hormonforstyrrende stoffer i forbindelse med hjernens udvikling, og hvad kan vi bruge dyreforsøg til, når vi samtidig ved, at der er åbenlyse forskelle på hjernen hos en gnave og et menneske?

Kompleksiteten i en menneskehjerne er selvfølgelig meget større end det er tilfældet hos en mus eller en rotte. Men især i forhold til hormonernes betydning for hjernens udvikling er der også rigtig mange ligheder. Dette gør gnaverne til gode dyremodeller til undersøgelser af miljøkemikaliers mulige skadevirkninger på hjernens udvikling.

Hos alle pattedyr er skjoldbruskkirtlens hormoner, thyreoideahormonerne (TH), nødvendige for korrekt hjerneudvikling, idet de styrer nervecellers migration, proliferation og modning. Hos mennesker er alvorlig TH-mangel under fosterudviklingen meget grundigt undersøgt, og man ved, at konsekvenserne for personer, som har været udsat for alvorlig hypo-

thyreoidisme under fosterudviklingen eller i den tidlige barndom, er forsinket udvikling, nedsat vækst, høretab og mental retardering. Men også mild, non-klinisk hypothyreoidisme hos gravide kvinder har vist sig at føre til nedsat IQ samt forsinket motorisk udvikling hos deres børn. Tilsvarende effekter (forsinket udvikling, høretab, hyperaktivitet og nedsat indlæringssevne) har man set i dyrestudier, hvor mængden af TH har været reduceret kraftigt, bl.a. via eksponering for TH-hæmmende stoffer.

På grund af disse tydeligt påviste humane sammenhænge mellem TH-niveauer og skadelige effekter på hjernens udvikling er der grund til bekymring i forhold til eksponering for hormonforstyrrende stoffer, der kan påvirke skjoldbruskkirtelhormonerne. Her kan forsøgsdyr med fordel bruges til at identificere miljøkemikalier, som kan påvirke TH-niveauer, og dermed potentielt skade børns hjerneudvikling. Dyreforsøgene giver nemlig en enestående mulighed for at påvise kausale sammenhænge mellem et givent stof og effekter på hjernens udvikling. Der eksisterer dog visse udfordringer i forhold til de regulatorisk anvendte dyremodeller, som fokuserer på adfærdseffekter som 'adverse outcome'. Det ser nemlig ud til at være svært at påvise adfærd ændringer i forsøgsdyr, som kun har været udsat for moderate reduktioner af TH niveauet under udviklingen. Det vil derfor være vigtigt i fremtiden at udvikle mere følsomme neurologiske effektmål, som bedre kan påvise de skadelige effekter af TH-forstyrrende stoffer, samt at opdatere OECD test guidelines med disse effektmål.

En anden type af hormonforstyrrelser, der også kan føre til ændret hjerneudvikling, er køns-hormonforstyrrelser. Det skyldes, at de kønsforskelle, som ses mellem en mandlig og en kvindelig hjerne, i høj grad styres af kønshormonernes organiserende effekter under udviklingen. En lang række kønsspecifikke adfærdsmønstre kan også undersøges hos gnavere bl.a. motorisk aktivitetsniveau og rumlig orienteringsevne. I normale rotter vil man se, at hun-

rotter har et højere aktivitetsniveau end hanrotter, samt at de klarer sig dårligere end hanrotter i tests af rumlig indlæringssevne. Forsøg udført på DTU Fødevareinstituttet har vist, at udsættelse for enkeltstoffer, samt blandinger af kønshormonforstyrrende kemikalier, resulterede i manglende kønsforskelle hos de eksponerede dyr (1,2).

Både køns- og thyreoideahormonerne spiller altså en vigtig rolle for hjernens udvikling og funktion. I betragtning af, hvor omkostnings tungt det er for samfundet, når børns hjerner bliver skadet pga. udsættelse for kemiske påvirkninger, er det derfor vigtigt at fortsætte med at fokusere på de hormonforstyrrende stoffers mulige rolle i denne sammenhæng.

Referencer

1. Hass U, Christiansen S, Boberg J, Rasmussen MG, Mandrup K, Axelstad M. *Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure on sperm count and behaviour in rats*. Andrology 2016;4(4):594-607.
2. Jacobsen PR, Axelstad M, Boberg J, Isling LK, Christiansen S, Mandrup KR, Berthelsen LO, Vinggaard AM, Hass U. *Persistent developmental toxicity in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides*. Reprod Toxicol 2012; 34(2):237-50.

Luftforurening i graviditeten – har det konsekvenser for fostrets nervesystem?

Karin Sørig Hougaard, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø/Dansk Center for Nanosikkerhed
ksh@arbejdsmiljoforskning.dk

I store dele af Danmark kan der måles partikler og udstødningsgasser i luften.

(<http://dce.au.dk/myndigheder/luft/luften-paa-din-vej/>).

Selvom Danmark for det meste ligger rigtig pænt i forhold til EUs regler om luftforurening, så øger forureningen alligevel risikoen for fx indlæggelse på hospital, sygedage, tidlig død, forværring af astma og bronkitis, lungekræft og hjertekarsygdom (1). Indånder gravide

kvinder forurenet udeluft kan det sandsynligvis også påvirke graviditetens forløb, og fx øge risikoen for svangerskabsforgiftning (2) og nedsætte fødselsvægten (3), viser forskning fra de sidste 15 år.

De senere år er forskere begyndt at se på, om fostrets nervesystem kan påvirkes af luftforurening. Stadig har kun et lille antal studier i mennesker forsøgt at måle, om luftforurening har indflydelse på nervesystemets udvikling i fostertilstanden - og noget tyder på, at det er tilfældet. Studiernes design er imidlertid vældig forskellige - og det kan ikke udelukkes, at der har været udført studier, som ikke har fundet effekt og derfor ikke er blevet publiceret i videnskabelige tidsskrifter (såkaldt publikationsbias) (4). Problemstillingen er også blevet undersøgt i dyrstudier, men heller ikke her drejer det sig om særlig mange studier. Noget tyder dog på, at udsættes drægtige mus eller rotter for luft forurenet med bilos eller for den type partikler, der findes i forurenet udeluft, så kan det påvirke fostrets udvikling af nervesystemet. Studierne har vist effekter både på afkommets adfærd og celler i deres nervesystem (5).

Fostrets nervesystem kan potentielt påvirkes via forskellige mekanismer. Forurening i udeluft stammer mestendels fra bilos, og forureningen består af både udstødningsgasser, kemiske stoffer (fx polyaromatiske kulbrinter, PAHer) og partikler. Påvirkningen tænkes at kunne ske på forskellige måder. Partikler og urenheder kan fx transporteres over moderkagen og ind til fostret, hvor de kan påvirke udviklingen (direkte påvirkning). Alternativt kan de indåndede partikler deponeres i lungerne på den gravide. Her kan partiklerne inducere inflammation, og dannede inflammatoriske signalstoffer (fx cytokiner) kan via blodet nå frem til fostret og påvirke udviklingen af nervesystemet. Det er også muligt, at partikler og kemiske stoffer kan indvirke på moderkagens funktion og herved påvirke udviklingen (5,6). Helt nye dyrestudier peger på, at indånding af partikler i nanostørrelse kan påvirke udviklingen af karsystemet hos afkom-

met helt generelt (7,8) - og et velfungerende karsystem er alfa og omega for hjernens funktion og udvikling (9). Samtidig viser dyrestudier, at celler i hjernen med nær tilknytning til blodkarrene ændrer sig, når moderen udsættes for kulpartikler via luftvejene, mens de er drægtige (10,11). Det kan derfor tænkes, at hvis udviklingen af karsystemet påvirkes, kan det efterfølgende lede til effekter i hjernen (9).

Viden om sammenhængen mellem udsættelse for luftforurening under graviditeten og hjernens udvikling og funktion senere i livet er meget begrænset. Forhåbentlig byder de kommende år på flere og gode studier, som kan skabe klarhed om sammenhængen og de underlæggende mekanismer.

Referencer

1. Ellermann T, Brandt J, Hertel O, Andersen ZJ, Raaschou-Nielsen O, Bønløkke J, Sigsgaard T. *Luftforureningens indvirkning på sundheden i Danmark*;96. Nationalt Center for Miljø og Energi, Aarhus Universitet, Aarhus 2014.
2. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sorensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. *Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis*. Hypertension 2014;64(3):494-500.
3. Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA, et al. *Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity*. Environ Health Perspect 2013; 121(3):267-373.
4. Clifford A, Lang L, Chen R, Anstey KJ, Seaton A. *Exposure to air pollution and cognitive functioning across the life course--A systematic literature review*. Environ Res 2016;147:383-98.
5. Hougaard KS, Campagnolo L, Chavatte-Palmer P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D, Valentino S, et al. *A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles*. Reprod Toxicol 2015;56:118-140.

-
6. Ema M, Hougaard KS, Kishimoto A, Honda K. *Reproductive and developmental toxicity of carbon-based nanomaterials: A literature review*. *Nanotoxicology* 2016;10(4):391-412.
 7. Stapleton PA, Nichols CE, Yi J, McBride CR, Minarchick VC, Shepherd DL, et al. *Microvascular and mitochondrial dysfunction in the female F1 generation after gestational TiO nanoparticle exposure*. *Nanotoxicology* 2014;1-11.
 8. Stapleton PA. *Gestational nanomaterial exposures: microvascular implications during pregnancy, fetal development and adulthood*. *J Physiol* 2016; 594(8):2161-73.
 9. Stapleton PA, Abukabda AB, Hardy SL, Nurkiewicz TR. *Xenobiotic pulmonary exposure and systemic cardiovascular response via neurological links*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309(10):H1609-H1620.
 10. Onoda A, Umezawa M, Takeda K, Ihara T, Sugamata M. *Effects of maternal exposure to ultrafine carbon black on brain perivascular macrophages and surrounding astrocytes in offspring mice*. *Plos One* 2014;9(4):e94336.
 11. Onoda A, Takeda K, Umezawa M. *Dose-dependent induction of astrocyte activation and reactive astrogliosis in mouse brain following maternal exposure to carbon black nanoparticle*. *Part Fibre Toxicol* 2017;14(1):4.

The contribution to the global burden of disease from exposures to neurotoxicants

Philippe Grandjean & Martine Bellanger, University of Southern Denmark, Odense, Denmark, and Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA; and EHESP School of Public Health, Paris, France
pgrandjean@health.sdu.dk

Calculation of the burden of disease (BoD) and the associated costs is useful in decisions on resource allocation and prioritization strategies in medicine and public health. Still, the frequently used Disability-Adjusted Life Year (DALY) metric disregards subclinical dysfunctions; adheres to stringent causal criteria; and is hampered by gaps in exposure data,

especially from industrializing countries. For these reasons, a recently calculated environmental BoD of 5.18% of the total DALYs is likely much too low. We combined and extended cost calculations for exposures to environmental chemicals, with a focus on neurotoxicants and endocrine disrupting chemicals. For these exposures, sufficient data are available to determine dose-dependent adverse effects. As a complement to our health economic estimations, we used attributable risk valuations to assess the overall environmental BoD. Comparison with DALY estimates required that we used a conversion value for each DALY, viz. \$50,000. We then summarized comparable calculations to compare the different approaches. DALY calculations are available on few environmental chemicals and are mostly based on mortality and on impact and duration of clinical morbidity, while less serious, though many chronic conditions are ignored, in particular neurotoxic adverse effects. Economic estimates based entirely on available exposure information and dose-response data on environmental risk factors show a total cost similar to the DALY estimate for well documented environmental risks and costs, i.e., about 8.5 % of the global gross domestic product (GDP). When relying on attributable risks for all major environmental risk factors, the cost estimate is at least twice that level. These calculations suggest that environmental chemical exposures contribute very substantially to the GBD and that current DALY calculations of the GBD severely underestimate the benefits that may be achieved by better control of environmental risk factors, in particular the neurotoxicants. By including toxicological and epidemiological information and data on exposure distributions, more appropriate results on the environmental burden of disease can be obtained when utilizing health economic analyses of the adverse effects associated with environmental chemicals.

Set på internet

Rapporter

Allergi

Nutritional factors and allergic disease : from infancy to adolescence, Afhandling. IMM. Stockholm 2016.

<https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/45312>

Antibiotikaresistens

EU Insights – Perceptions on the human health impact of antimicrobial resistance (AMR) and antibiotics use in animals across the EU, External Scientific Report, European Food Safety Authority, 2017.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2017.EN-1183/pdf>

Børn

Inheriting a sustainable world: Atlas on children's health and the environment, WHO 2017.

<http://www.who.int/ceh/publications/inheriting-a-sustainable-world/en/>

Databaser

OpenFoodTox: EFSA's new one-click tool for information on chemical hazards.

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/170118-0>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.e15011/full>

Kemiske stoffer

Answers to frequently asked questions to Hexabromocyclododecane (HBCD), UmweltBundesamt december 2016.

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/faq_hbcd_en.pdf

Kortlægning af Triclosan i kosmetiske produkter. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 152, Miljøstyrelsen, 2016.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2016/dec/kortlaegning-af-triclosan-i-kosmetiske-produkter/>

Lithium, boron, cesium and other potentially toxic metals in Swedish well water, IMM Stockholm, 2017.

<http://ki.se/imm/ny-imm-rapport>

Microplastic in Danish wastewater - Sources, occurrences and fate , Environmental Project NO 1906 Miljøstyrelsen, 2017.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2017/03/978-87-93529-44-1.pdf>

Oral Bioavailability of Nonpolar Organic Chemicals in Soil for Use in Human Health Risk Assessment, Miljøprojekt nr. 1920, Miljøstyrelsen, 2017.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2017/jan/bioavailability/>

Risikovurdering af sundhedsskadelige stoffer i bilers indeklime – et forprojekt, Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 154, Miljøstyrelsen, 2017.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2017/feb/risikovurdering-af-sundhedsskadelige-stoffer-i-bilers-indeklime-et-forprojekt/>

Safety of tattoos and permanent make-up: Final report. JRC Science for Policy Report, 2016.

<https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/safety-tattoos-and-permanent-make-final-report>

Luftforurening

The Effects of Policy-Driven Air Quality Improvements on Children's Respiratory Health, Research Report 190, The Health Effects Institute, 2017.

<https://www.healtheffects.org/publication/effects-policy-driven-air-quality-improvements-childrens-respiratory-health>

Kortlægning og risikovurdering af partikel- og tungmetalemission fra levende lys, Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 156, Miljøstyrelsen, 2017.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2017/04/978-87-93529-81-6.pdf>

State of Global Air Report. The Health Effects Institute, 2017.

https://www.stateofglobalair.org/sites/default/files/SOGA2017_report.pdf

Nanomaterialer

NANoREG framework for the safety assessment of nanomaterials, JRC Science for Policy Report, 2017.

<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC105651/kjna28550enn.pdf>

Støj

Managing exposure to noise in Europe, EEA Briefing No 1/2017.

<https://www.eea.europa.eu/publications/managing-exposure-to-noise-in-europe>

Andet

Danskernes arbejdsmiljø 2014, NFA, 2016.

<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/publikationer/boeger-og-rapporter/boeger-og-rapporter?publicationId=693>

Faktablad om nikkel, GEUS 2016.

http://mima.geus.dk/wp-content/uploads/MiMa-faktablad_Nikkel.pdf

Mapping Europe's environmental future: understanding the impacts of global megatrends at the national level, EEA, 2017.

<http://www.eea.europa.eu/publications/mapping-europes-environmental-future-understanding>

Miljöhälsorapport 2017, IMM, Stockholm.

<http://ki.se/imm/miljohalsorapport-2017>

Kalender 2017

Der kan links til møder og konferencer via adressen:

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html>

Juni

1.-5. juni: asm microbe 2017, New Orleans, USA.

5.-9. juni: BioEM2017, Hangzhou, Kina.

7.- 10. juni: Work, Stress and Health - Sustainable Work, Sustainable Health, Sustainable Organizations. Minneapolis, MN

11.-15. juni: AIRMON 2017, Dresden, Tyskland.

18.-22. juni: 12th ICBEN Congress on Noise as a Public Health Problem, Zurich, Schweiz.

Juli

2.-5. juli: Healthy Buildings 2017, Lublin, Polen.

4.-6. juli: 18th International Conference on Computational Methods and Experimental Measurements, Alicante, Spanien.

August

19.-22.august: IEA World Congress of Epidemiology, Saitama, Japan.

24.-25. august: TANN 17: The International Conference of Theoretical and Applied Nanoscience and Nanotechnology, Toronto, Canada.

28.-31. august: EPICOH 2017 - The 26th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health, Edinburgh, Scotland.

September

5.-7. september: Urban Transport 2017, Rom, Italien.

5.- 8. september: NIVA course:Occupational Skin Diseases – diagnostics and prevention, Helsinki, Finland

10.-13. september: EUROTOX 2017, Bratislava, Slovakiet.

24.-28. september: 29th Conference of the International - Society for Environmental Epidemiology, Sydney, Australien.

November

12.-16. november: International Congress on Environmental Mutagens, Incheon, Korea.

13.-14. november: 19th International Conference on Risk Assessment and Management, Tokyo, Japan.

17.-18. november: 19th International Conference on Risk Assessment and Management, Taipei, Taiwan.

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne, hib@sst.dk

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76
fax 72 22 74 11
e-mail hib@sst.dk

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!